

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit

der Universität Würzburg

Poliklinik für Kieferorthopädie

Direktorin: Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer

Die Bedeutung der „Minipubertät“ im frühkindlichen Spracherwerb –

**Welchen Einfluss haben postnatale Sexualhormonkonzentrationen auf
melodische, artikulatorische und temporale Eigenschaften von
Komfortlauten von Säuglingen im fünften Lebensmonat?**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anja Quast

aus Nürnberg

Würzburg, April 2016

Referentin: Prof. Dr. rer. nat. Kathleen Wermke

Koreferent: Prof. Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
30.6.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Die postnatale Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Säuglingen und aktuelle Hypothesen zu gehirnspezifischen Hormonwirkungen	4
1.1.1 Der Verlauf der „Minipubertät“ beim menschlichen Säugling	4
1.1.2 Aktuelle Hypothesen zu spezifischen Sexualhormonwirkungen im Gehirn	8
1.1.2.1 Hypothese 1: Die Organisations-/Aktivierungshypothese der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzierung	8
1.1.2.2 Hypothese 2: Die Aromatase-Hypothese	10
1.1.2.3 Hypothese 3: Die Hypothese vom freien Hormon	12
1.2 Die geschlechtsspezifische Differenzierung des Gehirns	13
1.2.1 Strukturelle Aspekte des Geschlechtsdimorphismus des Gehirns	13
1.2.1.1 Geschlechtsspezifische Strukturunterschiede im menschlichen Gehirn	14
1.2.1.2 Der Einfluss Östradiols und Testosterons auf den strukturellen Geschlechtsdimorphismus des Gehirns	15
1.2.2 Funktionelle Aspekte der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzen	16
1.2.2.1 Die Sprachlateralisierung des Gehirn	17
1.2.2.2 Die Wirkung prä- und postnataler Sexualhormonexposition auf die zerebrale Lateralisierung von Sprache	19
1.3 Die vorsprachliche Entwicklung und ihr diagnostischer Nutzen	26
1.4 Zielsetzung der Untersuchung	29
2 Material und Methoden	30
2.1 Probandenkollektiv	30
2.2 Datenbasis	35
2.2.1 Sexualhormonkonzentrationen	35
2.2.2 Akustische Datenbasis und vorbereitende Datenanalyse	36
2.2.3 Analyse der Melodiestructur	41
2.2.4 Analyse artikulatorischer Fähigkeiten	43

INHALTSVERZEICHNIS

2.2.4.1	Resonanzvariationen (Veränderung Vokal-ähnlicher Elemente)	45
2.2.4.2	Auftreten von Konsonanten oder Konsonant-ähnlichen Elementen	46
2.2.4.3	Kombinationen aus Resonanzvariationen und Konsonanten	47
2.2.4.4	Der Anteil artikulatorischer Phänomene als Maßzahl des vorsprachlichen Entwicklungsstands	48
2.2.5	Analyse phonatorischer Kenngrößen	48
2.3	Statistische Datenanalyse	50
3	Ergebnisse	53
3.1	Deskriptive Statistik der Hormonkonzentrationen	53
3.1.1	Östradiolprofil	54
3.1.2	Testosteronprofil	57
3.1.3	Profil des Sexualhormon-bindenden Globulins	60
3.1.4	Profil der freien Östradiolkonzentration	63
3.1.5	Profil der freien Testosteronkonzentration	66
3.2	Der Melody Complexity Index und der Anteil artikulatorischer Phänomene als Entwicklungsindikatoren des frühkindlichen Spracherwerbs	69
3.2.1	Deskriptive Statistik des Melody Complexity Index und des Anteils artikulatorischer Phänomene	69
3.2.2	Der Zusammenhang melodischer Leistungen im Alter von zwei und fünf Lebensmonaten	72
3.3	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Sexualhormonkonzentrationen der „Minipubertät“ und dem artikulatorischen Entwicklungsstand in Komfortlauten im Alter von fünf Lebensmonaten	74
3.3.1	Anwendung linearer Regressionsanalysen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postnatalen Östradiolkonzentrationen und artikulatorischen Leistungen im Alter von fünf Lebensmonaten	74
3.3.2	Anwendung linearer Regressionsanalysen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postnatalen Testosteronkonzentrationen und artikulatorischen Leistungen im Alter von fünf Lebensmonaten	77
3.3.3	Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren des artikulatorischen Entwicklungsstands	78
3.4	Untersuchung phonatorischer Kenngrößen	81
3.4.1	Deskriptive Statistiken der phonatorischen Kenngrößen	82

INHALTSVERZEICHNIS

3.4.1.1	Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz	82
3.4.1.2	Deskriptive Statistik der minimalen Grundfrequenz	87
3.4.1.3	Deskriptive Statistik der mittleren Grundfrequenz	88
3.4.1.4	Deskriptive Statistik des relativen Frequenzhubs	89
3.4.1.5	Deskriptive Statistik zur Lautlängenanalyse	91
3.4.2	Lineare Regressionsanalysen der phonatorischen Kenngrößen	92
3.4.2.1	Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die maximale Grundfrequenz	92
3.4.2.2	Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die minimale Grundfrequenz	93
3.4.2.3	Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren der minimalen Grundfrequenz	95
3.4.2.4	Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die mittlere Grundfrequenz	97
3.4.2.5	Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf den relativen Frequenzhub	98
3.4.3	Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die Lautlänge	100
3.4.3.1	Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren der Lautlänge	102
4	Diskussion	103
4.1	Analyse der Hormonkonzentrationen	103
4.1.1	Der Östradiolkonzentrationsverlauf	104
4.1.2	Der Testosteronkonzentrationsverlauf	104
4.1.3	Der Konzentrationsverlauf des Sexualhormon-bindenden Globulins	105
4.1.4	Methodenkritik	105
4.1.4.1	Analyse der hormonellen Serumspiegel mittels Radioimmunoassay	105
4.1.4.2	Der Proxy für die bioaktiven Sexualhormonkonzentrationen	106
4.1.4.3	Problematik zirkadianer und zyklischer Hormonschwankungen	107
4.2	Artikulatorische Leistungen im frühkindlichen Spracherwerb	108
4.2.1	Die Auftrittshäufigkeit artikulatorischer Phänomene als Prognosemarker des erreichten Sprachentwicklungsstands	108
4.2.2	Hormonelle Einflussfaktoren der artikulatorischen Leistung	109

INHALTSVERZEICHNIS

4.3	Der Einfluss der „Minipubertät“ auf phonatorische Regelleistungen.....	111
4.3.1	Der Einfluss der Sexualhormone auf die Grundfrequenz und ihre Variablen	111
4.3.1.1	Analyse der maximalen Grundfrequenz und die Bedeutung von zerebralen Reorganisationsphasen	112
4.3.1.2	Analyse der minimalen Grundfrequenz	113
4.3.1.3	Analyse der mittleren Grundfrequenz.....	115
4.3.1.4	Analyse des relativen Frequenzhubs.....	115
4.3.2	Der Einfluss der Sexualhormone auf die Lautlänge.....	116
4.4	Ausblick	119
5	Zusammenfassung.....	120
6	Literaturverzeichnis	127
7	Danksagung	
8	Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Die drei Zeitpunkte der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.....	5
Abbildung 2:	Übersicht über die Biosynthese der Effektorhormone Testosteron und Östradiol.....	10
Abbildung 3:	Übersicht der vorsprachlich produzierten Vokalisationstypen und die Entwicklung der Protophone.	27
Abbildung 4:	Lage der untersuchten, männlichen Probanden in den Perzentilkurven nach Voigt et al. (1996) für das Geburtsgewicht in Deutschland geborener Jungen.	32
Abbildung 5:	Lage der untersuchten, weiblichen Probanden in den Perzentilkurven nach Voigt et al. (1996) für das Geburtsgewicht in Deutschland geborener Mädchen.	32
Abbildung 6:	Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes am 144. Tag.....	38
Abbildung 7:	Schmalbandspektrogramme zweier Komfortlaute am 141. Tag.....	39
Abbildung 8:	Melodie-/Intensitätsdiagramm eines Komfortlautes am 144. Tag.....	41
Abbildung 9:	Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes der Kategorie „RV“ am 142. Tag.....	45
Abbildung 10:	Schmalbandspektrogramm eines Lautes der Kategorie „KK“ am 142. Tag.	46
Abbildung 11:	Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes der Kategorie „Kombi“ am 141. Tag.....	47
Abbildung 12:	Boxplots des Östradiolkonzentrationsverlaufs.	56
Abbildung 13:	Boxplots des Testosteronkonzentrationsverlaufs.....	59
Abbildung 14:	Boxplots des SHBG-Konzentrationsverlaufs.....	62
Abbildung 15:	Boxplots des freien Östradiolkonzentrationsverlaufs.	65
Abbildung 16:	Boxplots des freien Testosteronkonzentrationsverlaufs:	68
Abbildung 17:	Boxplots der Melody Complexity Indices sowie des Anteils artikulatorischer Phänomene.	71
Abbildung 18:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Variablen MCI_2mo und MCI_20w.....	72
Abbildung 19:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Variablen MCI_2mo und ART.....	73
Abbildung 20:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der freien Östradiolkonzentration im Alter von vier Lebenswochen (E2/SHBG_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).....	75

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 21:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen (E2_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).....	76
Abbildung 22:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der SHBG-Konzentration im Alter von vier Wochen (SHBG_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).....	76
Abbildung 23:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der logarithmierten freien Testosteronkonzentration im Alter von zwanzig Wochen (log(T/SHBG_20w)) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).....	78
Abbildung 24:	Boxplots der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) nach Geschlecht.....	82
Abbildung 25:	Boxplots der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) nach dem Kriterium Regressionsphase.....	84
Abbildung 26:	Boxplots des freien Östradiolkonzentrationsverlaufs nach dem Kriterium Regressionsphase.....	86
Abbildung 27:	Boxplots des freien Testosteronkonzentrationsverlaufs nach dem Kriterium Regressionsphase.....	86
Abbildung 28:	Boxplots der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) nach Geschlecht.....	88
Abbildung 29:	Boxplots der mittleren Grundfrequenz (F_{MEAN}) nach Geschlecht.....	89
Abbildung 30:	Boxplots des relativen Frequenzhubs ($QF_{MAX}F_{MIN}$) nach Geschlecht.....	90
Abbildung 31:	Boxplots der Lautlänge nach Geschlecht.....	91
Abbildung 32:	Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) und der Variablen E2/SHBG_20w.....	94
Abbildung 33:	Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) und der Variablen Brustumfang_20w.....	97
Abbildung 34:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$) und der Variablen E2/SHBG_20w.....	99
Abbildung 35:	Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen dem relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$) der ersten beiden Lebensmonate und der Variablen E2/SHBG der ersten beiden Lebensmonate.....	99

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 36:	Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Lautlänge und der Variablen $\log(T/SHBG_{8w})$	101
Abbildung 37:	Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Lautlänge und der Variablen $\log(T/SHBG)_{20w}$	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geschlechterverteilung, Gestationsalter und anthropometrische Daten der in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden.	31
Tabelle 2:	Soziale Schichtzugehörigkeit der untersuchten Probanden.	34
Tabelle 3:	Übersicht der spontan produzierten Einzellaute sowie der für die weiteren Analysen ausgewählten Komfortlaute.	37
Tabelle 4:	In der vorliegenden Arbeit untersuchte Messgrößen der Vorsprachlichen Diagnostik.	40
Tabelle 5:	Klassifizierungssystem für Melodiestructuren nach Wermke (2002).	42
Tabelle 6:	Übersicht der Artikulationskategorien mit Definition und Beispielen.	44
Tabelle 7:	Übersicht der kindspezifischen Östradiolkonzentrationen.	54
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik der Östradiolkonzentrationen.	55
Tabelle 9:	Übersicht der kindspezifischen Testosteronkonzentrationen.	57
Tabelle 10:	Deskriptive Statistik der Testosteronkonzentrationen.	58
Tabelle 11:	Übersicht der kindspezifischen SHBG-Konzentrationen.	60
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik der SHBG-Konzentrationen.	61
Tabelle 13:	Übersicht der kindspezifischen freien Östradiolkonzentrationen.	63
Tabelle 14:	Deskriptive Statistik der freien Östradiolkonzentrationen.	64
Tabelle 15:	Übersicht der kindspezifischen freien Testosteronkonzentrationen.	66
Tabelle 16:	Deskriptive Statistik der freien Testosteronkonzentrationen.	67
Tabelle 17:	Darstellung der Melody Complexity Indices der ersten beiden Lebensmonate (MCI_2mo) und des fünften Lebensmonats (MCI_20w) sowie des Anteils artikulatorischer Phänomene (ART).	70
Tabelle 18:	Deskriptive Statistik der Melody Complexity Indices und des Anteils artikulatorischer Phänomene.	71
Tabelle 19:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die freien Östradiolkonzentrationen und den Anteil artikulatorischer Phänomene.	74
Tabelle 20:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die logarithmierten Testosteronvariablen und den Anteil artikulatorischer Phänomene.	77
Tabelle 21:	Untersuchungsansätze der multiplen hierarchischen Regressionsanalysen für den Anteil artikulatorischer Phänomene.	79

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 22:	Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für den Anteil artikulatorischer Phänomene.	79
Tabelle 23:	Übersicht des zweistufigen multiplen hierarchischen Regressionsmodells zwei für den Anteil artikulatorischer Phänomene.	80
Tabelle 24:	Übersicht der pro Kind gemittelten phonatorischen Kenngrößen.	81
Tabelle 25:	Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}).	82
Tabelle 26:	Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) für die beiden Untergruppen „Regressionsphase ja/nein“.	83
Tabelle 27:	Deskriptive Statistik der freien Östradiol- und Testosteronkonzentrationen der Untergruppe „Regressionsphase nein“.	85
Tabelle 28:	Deskriptive Statistik der freien Östradiol- und Testosteronkonzentrationen der Untergruppe „Regressionsphase ja“.	85
Tabelle 29:	Deskriptive Statistik der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}).	87
Tabelle 30:	Deskriptive Statistik der mittleren Grundfrequenz (F_{MEAN}).	88
Tabelle 31:	Deskriptive Statistik des relativen Frequenzhubs ($QF_{MAX}F_{MIN}$).	90
Tabelle 32:	Deskriptive Statistik der Lautlänge.	91
Tabelle 33:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).	92
Tabelle 34:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen der Untergruppe „Regressionsphase nein“ für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).	93
Tabelle 35:	Ergebnis der linearen Regressionsanalyse der Untergruppe „Regressionsphase ja“ für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).	93
Tabelle 36:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die minimale Grundfrequenz (F_{MIN}).	94
Tabelle 37:	Untersuchungsansätze der multiplen hierarchischen Regressionsanalysen für die minimale Grundfrequenz.	95
Tabelle 38:	Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die minimale Grundfrequenz.	96
Tabelle 39:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die mittlere Grundfrequenz (F_{MEAN}).	97
Tabelle 40:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für den relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$).	98
Tabelle 41:	Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die Lautlänge.	100

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 42:	Untersuchungsansatz der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die Lautlänge.....	102
Tabelle 43:	Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die Lautlänge.....	102

Abkürzungsverzeichnis

ART	Anteil artikulatorischer Phänomene
BOMA	Bogenmaße
CDAP	Cry data analysis program
CSL	Computerized speech lab
E2	Östradiolkonzentration
EFA	Energie- und Frequenzanalyse
EQ	Entwicklungsquotient
ER $\alpha/\beta/X$	Östrogen Rezeptor $\alpha/\beta/X$
E2/SHBG	freie Östradiolkonzentration
f	weibliche Probanden
F _{MAX}	Maximale Grundfrequenz
F _{MEAN}	Mittlere Grundfrequenz
F _{MIN}	Minimale Grundfrequenz
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
g	Gesamtkollektiv
GLaD-Study	Deutsche Sprachentwicklungsstudie
KK	Anteil an Konsonanten im fünften Lebensmonat
Kombi	Anteil an Kombinationen im fünften Lebensmonat
LH	Luteinisierendes Hormon
m	männliche Probanden
MCI/_2mo/20w	Melody Complexity Index/ zum Zeitpunkt der ersten beiden/ des fünften Lebensmonats
mv	missing value = Fehlwert
QBS	Quantitative Bogenstruktur
QF _{MAX} F _{MIN}	relativer Frequenzhub
QSS	Qualitative Signalstruktur
RIA	Radioimmunoassay
RV	Anteil an Resonanzvariation
SDF	Standardisierter DfFit-Wert
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SIDS	Sudden infant death syndrom = plötzlicher Kindstod
T	Testosteronkonzentration

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

T/SHBG	freie Testosteronkonzentration
ZRE	Standardisierte Residuen
ZVES	Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen
4w	Messzeitpunkt eins am Ende der vierten Lebenswoche
8w	Messzeitpunkt zwei am Ende der achten Lebenswoche
20w	Messzeitpunkt drei am Ende der zwanzigsten Lebenswoche

In diesem Verzeichnis nicht aufgeführt sind SI-Einheiten und deren Symbole, im Duden zu findende Abkürzungen sowie allgemein anerkannte, statistische Symbole.

1 Einleitung

„Sex differences in the brain are widespread and vary in magnitude and impact depending on the brain region and functional end point being modulated. The majority of sex differences in the brain are permanently established during a restricted developmental window by the actions of gonadal steroids on a bipotential substrate.“ (McCARTHY 2008, S. 96)

Geschlechtsspezifische Differenzen in Hirnorganisation und –funktion sowie deren Entstehung sind gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung (BURMAN ET AL. 2008; CLEMENTS ET AL. 2006; GUR ET AL. 2012; INGALHALIKAR ET AL. 2014; McCARTHY 2008; MENGER ET AL. 2010). Neben genetischen und epigenetischen Faktoren rückt dabei der potenzielle Einfluss von Sexualhormonen auf die frühkindliche Gehirnentwicklung und Hemisphärenlateralisierung zunehmend in den Fokus (ALEXANDER UND SAENZ 2011; COHEN-BENDAHAN ET AL. 2004; GESCHWIND UND GALABURDA 1985; JOSSE UND TZOURIO-MAZOYER 2004; LUST ET AL. 2011; WITELSON UND NOWAKOWSKI 1991).

Für die hormonabhängige, organisatorische und funktionelle Entwicklung des Gehirns ist abgesehen von pränatalen Vorgängen (BEECH UND BEAUVOIS 2006; COHEN-BENDAHAN ET AL. 2004; LUST ET AL. 2011; LUST ET AL. 2010; WHITEHOUSE ET AL. 2012) insbesondere das Phänomen der „Minipubertät“ von Interesse (ALEXANDER 2014; ALEXANDER UND SAENZ 2011; FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). „Minipubertät“ bedeutet, dass Säuglinge in den ersten Lebensmonaten aufgrund einer temporären Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse einen starken Anstieg der Sexualhormonkonzentrationen durchleben, der die üblichen präpubertalen Hormonkonzentrationen von Kindern weit übersteigt (BIDLINGMAIER 1980; BIDLINGMAIER ET AL. 1983; BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; BIDLINGMAIER ET AL. 1987; FOREST ET AL. 1973; KUIRI-HANNINEN ET AL. 2014; SCHNAKENBURG ET AL. 1980; WINTER ET AL. 1975; WINTER ET AL. 1976). Obwohl dieses Phänomen Endokrinologen seit über 40 Jahren bekannt ist (FOREST ET AL. 1973), ist seine Bedeutung für die weitere Entwicklung der Säuglinge noch nicht abschließend geklärt. In den letzten Jahren beschrieben Pädiater bei Jungen einen positiven Einfluss früher postnataler Testosteronkonzentrationen

auf das Wachstum der Sexualorgane (BOAS ET AL. 2006; KUIRI-HÄNNINEN ET AL. 2011), die Anzahl der Sertoli-Zellen (ZIVKOVIC UND HADZISELIMOVIC 2009) sowie die spätere Spermatogenese (HADZISELIMOVIC ET AL. 2005). Für Mädchen berichteten KUIRI-HÄNNINEN ET AL. (2013) einen positiven Zusammenhang zwischen dem „minipubertären“ Östradiolanstieg und dem Wachstum der Mammae sowie des Uterus. Neben diesen reproduktionsspezifischen Wirkungen wird, aufgrund von Erkenntnissen an Tiermodellen (ADKINS-REGAN ET AL. 1994; FITCH UND DENENBERG 1998; MCCARTHY 2008) und kürzlich dokumentierten Befunden bei Säuglingen (ALEXANDER UND SAENZ 2011; FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014; WHITEHOUSE ET AL. 2012), zunehmend ein Einfluss der „Minipubertät“ auf die Gehirnentwicklung und die Ausbildung neurokognitiver Fähigkeiten diskutiert. Berliner Forscher erkannten diesen Aspekt der „Minipubertät“ bereits vor über zehn Jahren und integrierten die Erhebung früher postnataler Sexualhormonverläufe als Teilprojekt „Hormonstudie“ in die „Deutsche Sprachentwicklungsstudie“ (GLaD-Study) (BECKER ET AL. 2015; FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Nach anfänglicher Fokussierung auf den Einfluss postnataler Testosteronkonzentrationen (FRIEDERICI ET AL. 2008), postulierten sie zunehmend einen Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen auf die Sprachorganisation im frühkindlichen Gehirn (MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014).

Die vorliegende Arbeit griff das aktuelle Thema der „Minipubertät“ auf und untersuchte ihren potenziellen Einfluss auf frühkindliche Sprachleistungen durch Betrachtung einer synchron zur „Minipubertät“ verlaufenden, vorsprachlichen Entwicklungsphase. Sie stützte sich auf Erkenntnisse von MAAGSAM (2009) und WERMKE ET AL. (2014) (siehe Kapitel 1.2.2.2c), die am Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen (ZVES) der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Würzburg im Rahmen der GLaD-Study den Einfluss des postnatalen Sexualhormonpeaks auf Melodieeigenschaften in Schreilaute während der ersten beiden Lebensmonate

untersuchten und übereinstimmend einen Einfluss der Östradiolkonzentration vier Wochen postnatal postulierten. Im Gegensatz zu MAAGSAM (2009) und WERMKE ET AL. (2014), deren Untersuchungen auf Schreilaute zu Beginn der „Minipubertät“ basierten, untersuchte die vorliegende Arbeit erstmals den postnatalen Sexualhormoneinfluss auf Komfortlaute im Alter von zwanzig Lebenswochen, also während des Ausklangs der „Minipubertät“. Als Datengrundlage dienten, im Rahmen der GLaD-Study erhobene, sexualhormonspezifische, anthropometrische sowie lautbezogene Daten. Durch die Anwendung der Vorsprachlichen Diagnostik (siehe Kapitel 1.3 und 2.2) wurden maskierende Faktoren wie beispielsweise der Einfluss soziodemographischer Variablen auf ein Minimum reduziert. Hormonkonzentrationsverläufe im Serum und vorsprachliche Leistungen wurden in unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang gebracht. Damit versucht die vorliegende Arbeit, der Antwort auf die Frage, ob und inwieweit die frühen Etappen der Sprachentwicklung einem neuroendokrinen Einfluss durch postnatale Sexualhormonkonzentrationen unterliegen, ein Stück näher zu kommen.

Zur potenziellen Rolle der „Minipubertät“ im frühkindlichen Spracherwerb verfasste die Autorin der vorliegenden Arbeit, als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe von Kathleen Wermke am ZVES, neben dieser Dissertationsschrift zwei wissenschaftliche Publikationen als Erstautorin, die Aspekte der vorliegenden Arbeit beinhalten. Das Paper „Baby babbling at five months linked to sex hormone levels in early infancy“ (QUAST ET AL. 2016) thematisiert die Rolle postnataler Östradiol- und Testosteronkonzentrationen im frühkindlichen Spracherwerb durch die Untersuchung artikulatorischer Leistungen im Alter von fünf Lebensmonaten wie in Kapitel 3.3 dargestellt. Der Artikel „Fundamental frequency of crying in two-month-old boys and girls: Do sex hormones during mini-puberty mediate differences?“ befasst sich mit dem möglichen Einfluss der „Minipubertät“ auf die Grundfrequenz und ihre Variablen in Säuglingsschreien der ersten beiden Lebensmonate (BORYSIK ET AL. 2016). Dieser Ansatz ist in

der vorliegenden Arbeit ausführlich dargestellt und auf die Grundfrequenzvariablen in Komfortlauten im fünften Lebensmonat bezogen worden.

1.1 Die postnatale Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Säuglingen und aktuelle Hypothesen zu gehirnspezifischen Hormonwirkungen

Im folgenden Kapitel werden der aktuelle Stand der Forschung zum Hormonkonzentrationsverlauf im Rahmen der „Minipubertät“ sowie aktuelle Hypothesen zur gehirnspezifischen Wirkung von Sexualhormonen dargestellt. Es gilt zu beachten, dass die Hypothesen größtenteils auf Tiermodellen basieren, da Befunde am Menschen nicht vorliegen. Der Bezug auf Tiermodelle ist möglich, da bei vielen Säugetieren und Singvögeln ebenfalls ein früher postnataler Anstieg der Sexualhormonkonzentration, also eine Art „Minipubertät“, nachgewiesen wurde (CORBIER ET AL. 1992; HUTCHISON ET AL. 1984). Wie beim Menschen kommt der „Minipubertät“ bei Tieren eine Bedeutung über die funktionelle Differenzierung der Sexualorgane hinaus zu. Das hormonelle Wirkspektrum erstreckt sich bei Nagetieren von einem Einfluss auf die Steuerung der Ovulation in der Regio praeoptica des Hypothalamus (BARRACLOUGH UND GORSKI 1961) bis zu einer molekulargenetisch dokumentierten Modulation der Genexpression (BOWERS ET AL. 2014). Beim Zebrafinken scheint eine geschlechtstypische Entwicklung des Gesangszentrums in Abhängigkeit postnataler Sexualhormonkonzentrationen zu bestehen (ADKINS-REGAN ET AL. 1994).

1.1.1 Der Verlauf der „Minipubertät“ beim menschlichen Säugling

Die postnatale Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beruht auf einer Veränderung des Hormonmilieus mit der Geburt des Säuglings. Um dies zu verstehen, sei zunächst ein kurzer Blick auf die pränatalen Hormonentwicklungen geworfen. Ab der siebten bis achten Schwangerschaftswoche produzieren männliche Föten testikulär Testosteron (GRUMBACH ET AL. 2002), welchem eine entscheidende Rolle in der Genitalentwicklung zugesprochen wird (COHEN-BENDAHAN ET AL. 2005). Zudem wird ein Einfluss pränatalen Testosterons auf die sexuelle Differenzierung des Gehirns zwischen

der achten und 24. Schwangerschaftswoche angenommen (COLLAER UND HINES 1995; SIKICH UND TODD 1988; SMAIL ET AL. 1981, COHEN-BENDAHAN ET AL. 2005) (siehe Kapitel 1.2.2.2a).

Während der letzten Gestationswochen steigen die mütterlichen Östrogenkonzentrationen, die den Fötus direkt über die Plazenta erreichen, stark an (NAGATA ET AL. 2006; TROISI ET AL. 2003). Die fötale Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wird infolgedessen inhibiert (KUIRI-HANNINEN ET AL. 2014). Mit der Geburt kommt es zu einem plötzlichen Abfall der maternalen Östrogene. Die negative Rückkopplung der Östrogene auf Hypothalamus und Hypophyse entfällt und die körpereigene Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse des Säuglings wird reaktiviert (BIDLINGMAIER 1980) (siehe Abbildung 1). Ungefähr eine Woche postnatal steigt die Produktion an Gonadotropinen, d.h. luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH), signifikant an. Sie induzieren die Sekretion von Östrogenen und Androgenen (BIDLINGMAIER ET AL. 1983; BURGER ET AL. 1991; CODESAL ET AL. 1990; NAGATA ET AL. 2006; QUIGLEY 2002; WINTER ET AL. 1975).

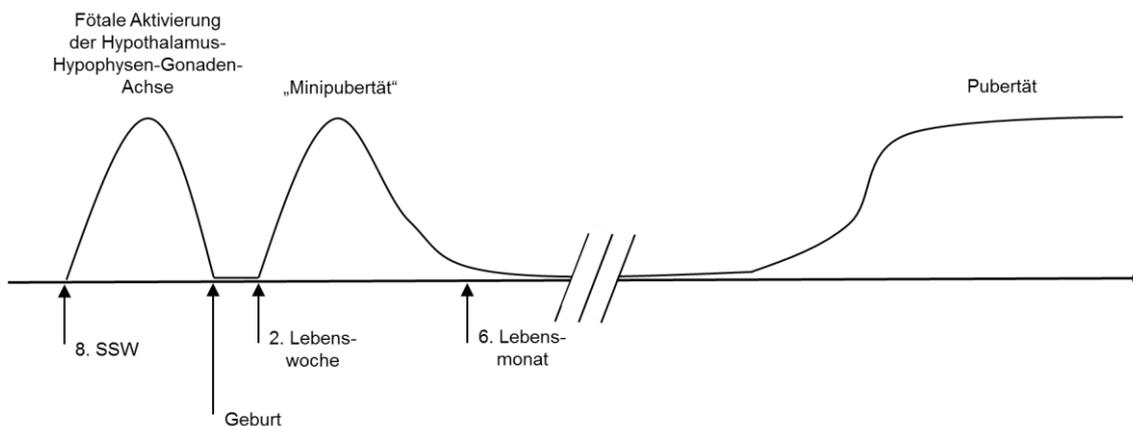


Abbildung 1: Die drei Zeitpunkte der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse für männliche Säuglinge. Eigene, modifizierte Darstellung nach KUIRI-HANNINEN ET AL. (2014).

Die „Minipubertät“ verläuft geschlechtsspezifisch und zeigt sich bei weiblichen Säuglingen weitaus komplexer und heterogener als bei männlichen Säuglingen (QUIGLEY 2002; WINTER ET AL. 1975; WINTER ET AL. 1976).

EINLEITUNG

Frühgeborene Säuglinge verzeichnen im Vergleich zu termingerecht geborenen Säuglingen eine intensiver ausgeprägte „Minipubertät“ (KUIRI-HANNINEN ET AL. 2011; KUIRI-HÄNNINEN ET AL. 2011; SHINKAWA ET AL. 1983).

Während bei männlichen Säuglingen LH das postnatal vorherrschende Gonadotropin darstellt, dominiert bei weiblichen Säuglingen FSH (BIDLINGMAIER 1980; SHINKAWA ET AL. 1983). Die postnatale LH-Ausschüttung beginnt bei männlichen Säuglingen ein bis zwei Wochen nach der Geburt, erreicht ihren Zenit mit ca. ein bis zwei Lebensmonaten und sinkt nach vier bis sechs Monaten auf ein präpubertales Niveau ab (BIDLINGMAIER 1980; BURGER ET AL. 1991; WINTER ET AL. 1975). Die LH-Serumkonzentration der Mädchen steigt in diesem Lebensalter ebenfalls an, verbleibt aber unter der der Jungen (BURGER ET AL. 1991; WINTER ET AL. 1975). BERGADA ET AL. (1999) beschreiben beispielsweise für Jungen in den ersten sechs Lebensmonaten vierzehnfach höhere LH-Konzentrationen als für Mädchen.

Die FSH-Konzentration erreicht ihren Peak bei beiden Geschlechtern zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat. Der FSH-Level steigt bei Mädchen laut BIDLINGMAIER (1980) bis zu drei Mal stärker als bei Jungen und kann bis ins zweite Lebensjahr hinein erhöht bleiben. Inhibin B reguliert die FSH-Freisetzung. Es erreicht seinen Höhepunkt bei Jungen im dritten Lebensmonat, bei Mädchen variabel zwischen dem zweiten und zwölften Lebensmonat (ANDERSSON ET AL. 1998; QUIGLEY 2002). Bei männlichen Säuglingen reguliert FSH die Proliferation der Sertoli-Zellen während LH die Testosteronsekretion durch Stimulation der Leydig Zellen in den Testes fördert. Der Höhepunkt der Testosteronkonzentration liegt im zweiten Lebensmonat (CODESAL ET AL. 1990; FOREST ET AL. 1973; QUIGLEY 2002; WINTER ET AL. 1976). WINTER ET AL. (1976) berichten in diesem Zeitraum Testosteronserumkonzentrationen zwischen 50 und 350 ng/dl (entspricht ca. 1733,5 – 12134,5 pmol/l gemäß Umrechnungstabelle Universitätsklinikum Düsseldorf (2011)). Damit erreichen einige Säuglinge während der „Minipubertät“ den Normbereich der Testosteronkonzentration fertiler Männer (300-1000 ng/dl gemäß XU ET AL. (2015)). Nach dem zweiten bis dritten Lebensmonat sinkt die

EINLEITUNG

Testosteronsynthese in den Testes und dem Ductus epididymidis rapide ab (BIDLINGMAIER ET AL. 1983; CODESAL ET AL. 1990). Infolgedessen sinkt die Testosteronkonzentration im Plasma bis zum sechsten Lebensmonat auf ein präpubertales Niveau von fünf bis zehn ng/dl (BIDLINGMAIER ET AL. 1983; BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; FOREST ET AL. 1973; SCHNAKENBURG ET AL. 1980). Bei weiblichen Säuglingen werden die Maximalwerte der Testosteronkonzentration perinatal gemessen (FOREST ET AL. 1973). Es folgt ein kontinuierlicher postnataler Testosteronabfall. Die Konzentration bleibt stets deutlich unter der der männlichen Säuglinge (FOREST ET AL. 1973; FOREST ET AL. 1974; WINTER ET AL. 1976). Im zweiten Lebensmonat erreicht der Testosteronunterschied in männlichem und weiblichem Serum sein Maximum. FOREST ET AL. (1974) berichten z.B. am 57. Lebenstag 28-fach niedrigere Testosteronkonzentrationen für Mädchen als für Jungen. Soweit bisher bekannt, stammt Testosteron beim weiblichen Säugling aus der Nebennierenrinde und unterliegt keiner Regulation durch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (FOREST ET AL. 1974).

Bei weiblichen Säuglingen stimulieren die Gonadotropine LH und FSH die Östradiolproduktion in den Ovarien. Diese hat, früheren Arbeiten zufolge, ihren Höhepunkt zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat (BIDLINGMAIER 1980; BIDLINGMAIER ET AL. 1987; WINTER ET AL. 1976). BECKER ET AL. (2015) hingegen beschrieben kürzlich den weiblichen Östradiolpeak im Serum zu Beginn des zweiten Lebensmonats. Eine auf Östradiolkonzentrationen in Urinproben basierende Arbeit berichtete im Zeitraum der „Minipubertät“ fluktuierende Östradiolprofile ohne klar definierbare Höhepunkte (KUIRI-HÄNNINEN ET AL. 2013). Für die Östradiolspiegel männlicher Säuglinge besteht zwischen den verschiedenen Autoren Übereinstimmung. Sowohl ältere als auch neuere Studien ermittelten die höchsten Östradiolserumkonzentrationen im ersten Lebensmonat (BECKER ET AL. 2015; BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; WINTER ET AL. 1976). Weibliche Säuglinge erreichen deutlich höhere Östradiol-Spitzenwerte als männliche Säuglinge (BIDLINGMAIER 1980; BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; WINTER ET AL. 1976). BIDLINGMAIER (1980) berichtete

Östradiolpeaks weiblicher Säuglinge bis in den oberen Bereich des 4. Pubertätsstadiums, dem Stadium, dem die Menarche unmittelbar folgt. Im Mittel ist die geschlechtsspezifische Differenz der Östradiolkonzentrationen jedoch deutlich geringer als die der Testosteronkonzentrationen (WINTER ET AL. 1976).

Östron, das zweite physiologisch wichtige Östrogen, steigt während der „Minipubertät“ nicht an (BIDLINGMAIER 1980). Das Androgen und Prohormon Androstendion nimmt für beide Geschlechter gleichermaßen zu und erreicht seine Spitzenwerte im Alter von ein bis zwei Monaten (WINTER ET AL. 1976).

Insgesamt liegt ein deutlicher geschlechtsspezifischer Dimorphismus bezüglich der postnatale Hormonsekretion vor. Die vorliegende Arbeit fokussierte den geschlechtstypischen Konzentrationsverlauf der Effektorhormone Östradiol und Testosteron, die ihren postnatalen Konzentrationspeak zwischen der Geburt und dem dritten Lebensmonat erreichen (BIDLINGMAIER ET AL. 1983; BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; FOREST ET AL. 1973; FOREST ET AL. 1974; WINTER ET AL. 1976).

1.1.2 Aktuelle Hypothesen zu spezifischen Sexualhormonwirkungen im Gehirn

Gegenwärtig werden in der aktuellen Fachliteratur drei Hypothesen zu spezifischen Sexualhormonwirkungen im Gehirn vertreten. An Tiermodellen entworfen, wird ihre Validität beim Menschen derzeit noch diskutiert. Es handelt sich dabei um die Organisations-/Aktivierungshypothese nach PHOENIX ET AL. (1959), die Aromatase-Hypothese nach NAFTOLIN ET AL. (1975) sowie die Hypothese vom freien Hormon nach MENDEL (1989). Diese Hypothesen werden nachfolgend dargestellt.

1.1.2.1 Hypothese 1: Die Organisations-/Aktivierungshypothese der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzierung

Den Grundstein der Organisations-/Aktivierungshypothese der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzierung legten 1959 PHOENIX ET AL. mit ihrer Publikation

“Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig”. Darin postulierten sie erstmals am Tiermodell eine langfristige, organisatorische Wirkung Testosterons auf das zentrale Nervensystem während eines sehr frühen, hormonsensiblen Zeitfensters und führten damit zu einem radikalen Paradigmenwechsel in der damaligen Forschungswelt (BLAUSTEIN UND MCCARTHY 2009). Noch heute, über 50 Jahre später, besteht ihr, mittlerweile auf den Menschen adaptiertes, zentrales Konzept zur geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzierung fort (ARNOLD 2009; WALLEN 2009).

Das klassische Modell nach PHOENIX ET AL. (1959) unterscheidet zwischen organisatorischen und aktivierenden Hormonwirkungen. Es besagt, dass in einer prä- bis postnatal stattfindenden, hormonsensiblen Periode organisatorische Sexualhormonwirkungen auf die Gehirndifferenzierung stattfinden. Diese beruhen auf der Entstehung neuronaler Verknüpfungen, sind weitgehend irreversibel (COHEN-BENDAHAN ET AL. 2005) und prägend für Verhaltensmuster des gesamten weiteren Lebens (DÖRNER 1983; GÖTZ UND DÖRNER 1976; SWAAB 2007; WISNIEWSKI 1998) wie PHOENIX ET AL. (1959) am Beispiel des Sexualverhaltens von Meerschweinchen demonstrieren konnten. Die aktivierende Wirkung der Sexualhormone tritt mit Beginn der Pubertät in Kraft. Zirkulierende Sexualhormone aktivieren prä- bis postnatal etablierte neuronale Schaltkreise (COHEN-BENDAHAN ET AL. 2005; MCCARTHY 2008; PHOENIX ET AL. 1959; WISNIEWSKI 1998). Bestimmte Fähigkeiten oder Verhaltensweisen werden so, auch im Erwachsenenalter, durch Sexualhormone in ihrer Ausprägung moduliert (HAUSMANN ET AL. 2000; VAN GOOZEN ET AL. 1994). Bochumer Biopsychologen um Prof. Güntürkün beschrieben beispielsweise im Rahmen des weiblichen Menstruationszykluses einen Einfluss fluktuierender Östradiol- und Progesteronlevel auf die funktionelle Hemisphärenasymmetrie beim Menschen (BAYER ET AL. 2008; HAUSMANN ET AL. 2002; HAUSMANN UND GÜNTÜRKÜN 2000; HAUSMANN ET AL. 2000).

Die Organisations-/Aktivierungshypothese unterstützt die im Zuge der vorliegenden Arbeit angenommene Theorie, dass es bereits im Säuglingsalter in Anwesenheit bzw. Abwesenheit bestimmter Sexualhormone zu einer Maskulinisie-

rung bzw. Feminisierung des Gehirns kommt (siehe Kapitel 1.2). Sie bestärkt die Annahme einer frühen postnatalen, sexualhormonsensiblen Phase des Gehirns sowie einer organisatorischen, langfristigen Wirkung dieser Sexualhormone auf die kognitive Fähigkeit Sprache.

1.1.2.2 Hypothese 2: Die Aromatase-Hypothese

Den wirksamsten und wohl bekanntesten Vertreter der Östrogene stellt Östradiol dar (BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; RASSOW 2008). In bestimmten Organen, z.B. den Ovarien, wird es durch das Enzym Aromatase (P450arom) aus Testosteron hergestellt (RASSOW 2008, siehe Abbildung 2).

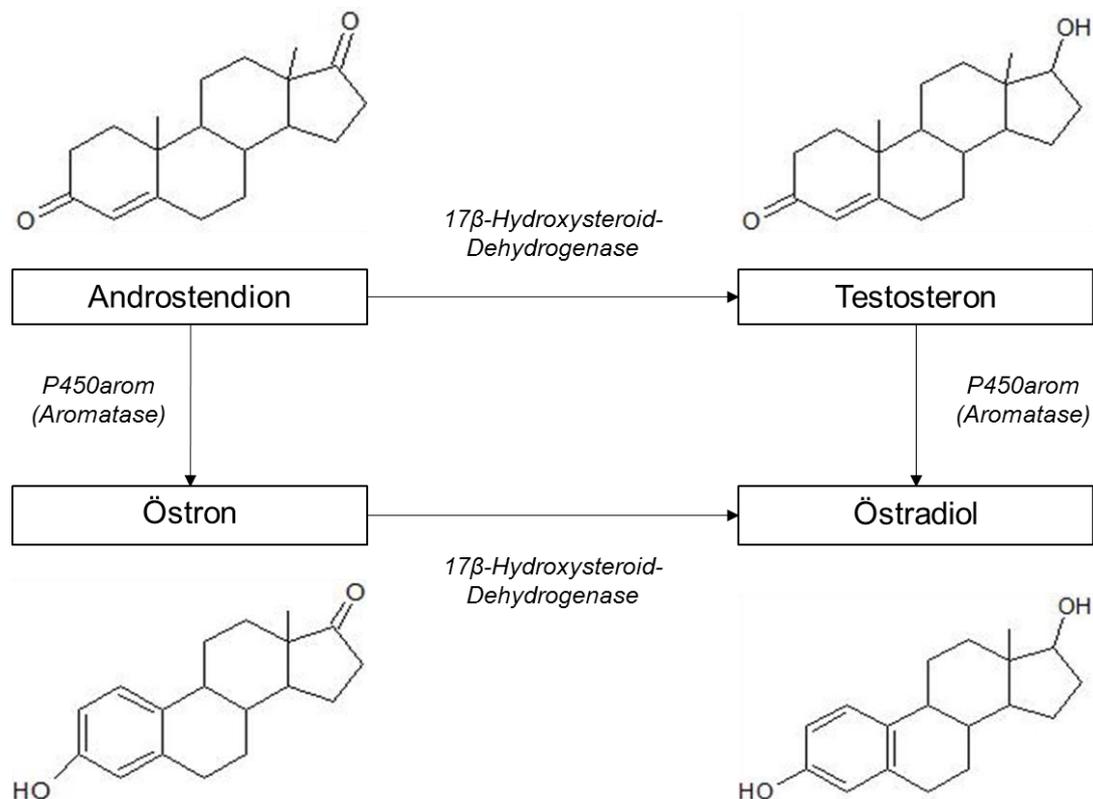


Abbildung 2: Übersicht über die Biosynthese der Effektorhormone Testosteron und Östradiol.
Eigene Darstellung mittels ACD/ChemSketch Freeware 2015.

Auch im Gehirn wird das Enzym Aromatase repliziert. Die höchste Aromatase-Expression während der sexualhormonsensiblen, perinatalen Phase findet sich bei Ratten in der Regio praeoptica, dem Hypothalamus und der Amygdala

(GEORGE UND OJEDA 1982; MACLUSKY ET AL. 1994; WAGNER UND MORRELL 1996). Der erstmalige, direkte Nachweis der Aromatisierung von Androgenen durch neuroendokrines Gewebe des zentralen Nervensystems gelang 1975 durch NAFTOLIN ET AL. und bildet die Grundlage der Aromatase-Hypothese. Bei männlichen Ratten diffundiert perinatal testikulär produziertes Testosteron ins Gehirn und reagiert dort mittels Aromatase zu Östradiol. Östradiol stellt das eigentlich metabolisch aktive Produkt dar und führt zu einer Maskulinisierung des Gehirns (MCCARTHY 2008; MCEWEN ET AL. 1977). Da auch weibliche Föten während der Gestation hohen maternalen Östradiolkonzentrationen über die Plazenta ausgesetzt sind, existiert ein Schutzmechanismus ihres Gehirns vor perinatal zirkulierendem, mütterlichem Östradiol. BAKKER ET AL. (2006) wiesen bei weiblichen Nagetierföten einen schützenden Effekt durch α -Fetoprotein nach. Dieses Protein bindet Östradiol mit hoher Affinität, reduziert seine Wirksamkeit und verhindert so pränatal die Maskulinisierung des weiblichen Gehirns.

Die Aromatase-Hypothese legt die Vermutung nahe, dass Östradiol in der perinatalen Entwicklung das entscheidende, im Gehirn wirkende Effektorhormon darstellt. Dem widersprechen SATO ET AL. (2004). Durch Inaktivierung von Androgenrezeptoren in männlichen Mäusen wiesen sie nach, dass die Aromataseaktivität alleine nicht für die Etablierung typisch männlichen Sexualverhaltens ausreicht. Auch für nicht-menschliche Primaten, die phylogenetisch gesehen dem Menschen deutlich ähnlicher sind als Nagetiere, bestehen Zweifel an der Aromatase-Hypothese (WALLEN 2005). Beim Menschen selbst, wird sie ebenfalls äußerst kontrovers diskutiert (MCCARTHY 2008; NGUYEN ET AL. 2013; SWAAB 2007). Einerseits findet sich, ähnlich den Ratten, beim Menschen eine hohe Aromatase-Expression in der Regio praeoptica, dem Hypothalamus und der Amygdala (AZCOITIA ET AL. 2011; MCCARTHY 2008; NAFTOLIN ET AL. 1975). Zusätzlich konnten in anderen Gehirnregionen, u.a. im Prosencephalon, der Cortex cerebri, dem Hippocampus, dem Cerebellum und dem Truncus cerebri geringe Aromatase Aktivitäten nachgewiesen werden (AZCOITIA ET AL. (2011). Andererseits spricht die Entwicklung von Kindern mit Goldberg-Maxwell-Morris-Syndrom (komplette Androgenresistenz) oder Steroid-5 α -Reduktase-Mangel für

die Beteiligung direkter Testosteroneffekte (SWAAB 2007). Sowohl Östradiol als auch Testosteron könnte demnach eine wichtige Rolle im Rahmen der postnatalen Gehirnentwicklung von Säuglingen zukommen.

1.1.2.3 Hypothese 3: Die Hypothese vom freien Hormon

Die Hypothese vom freien Hormon wurde 1989 von MENDEL als mathematisches Modell publiziert. Sie besagt, dass Androgene und Östrogene nur in ihrer freien Form, d.h. ohne an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder an andere Plasmaproteine gebunden zu sein, biologisch aktiv sein können (KHOSLA 2006). Da es sich bei Sexualhormonen um lipophile Substanzen handelt, ist ein Transport durch Bindung an Plasmaproteine wie Albumin oder SHBG von großer Bedeutung. Er schützt die Sexualhormone vor einer frühzeitigen Metabolisierung (VERMEULEN ET AL. 1969). Beim Erreichen des Zielgewebes reduziert die hohe Bindungsaffinität zwischen Hormon und Protein die Wirksamkeit der Hormone (KHOSLA 2006). Der Wirkmechanismus von SHBG ist mit dem von α -Fetoprotein vergleichbar (siehe Kapitel 1.1.2.2). Im Gegensatz zu α -Fetoprotein nimmt SHBG über die Perinatalperiode hinaus eine wichtige Funktion ein und bindet neben Östrogenen auch Androgene. Die höchste Bindungsaffinität von SHBG besteht zu Dihydrotestosteron. Sie ist ungefähr dreimal stärker als die Bindungsaffinität zu Testosteron. Östradiol hat eine niedrige Bindungsaffinität zu SHBG. Sie beträgt ca. 50 bis 60 Prozent der Bindungsaffinität von Testosteron (BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; MURPHY 1969, 1970; VERMEULEN UND VERDONCK 1968). PARDRIDGE (1986) untersuchte die Bioverfügbarkeit von Östradiol und Testosteron in verschiedenen Geweben in vivo am Tiermodell. Für Albumin-gebundenes Testosteron wies er eine nahezu freie Verfügbarkeit im Gehirn nach. An SHBG gebunden passierte weder Testosteron noch Östradiol die Blut-Hirn-Schranke.

HAMMES ET AL. (2005) stellen die Hypothese vom freien Hormon basierend auf Untersuchungen an Mäusen in Frage. Sie fanden Hinweise darauf, dass SHBG-gebundene Sexualhormone in Zellen des reproduktiven Systems durch Interaktion mit dem endozytischen Rezeptor Megalin aufgenommen werden. Auf die-

ser Tatsache basierend postulierte KHOSLA (2006) unter Bezug auf die schwedische Studie von ERIKSSON ET AL. (2006) eine Doppelrolle des SHBGs beim Menschen. Demnach fördert SHBG bei Sexualsteroidüberschuss die Wirkung der Sexualsteroiden, bei Sexualsteroidmangel inhibiert es diese. Durch diese bivalente Eigenschaft, könnte SHBG eine spezifische Rolle im Zuge der Maskulinisierung bzw. Feminisierung des frühkindlichen Gehirns spielen.

1.2 Die geschlechtsspezifische Differenzierung des Gehirns

Die postnatale Phase der „Minipubertät“ korreliert zeitlich mit bedeutsamen Schritten der Gehirnentwicklung (CHUGANI UND PHELPS 1986; DE GRAAF-PETERS UND HADDERS-ALGRA 2006; GILMORE ET AL. 2007; KNICKMEYER ET AL. 2008; LI ET AL. 2014). Im Alter von drei Monaten, dem Peak der „Minipubertät“, findet sich beispielsweise im kortikalen Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen ein deutlicher Anstieg des Glucose-Stoffwechsels, der den Reifegrad neuronaler Funktionen widerspiegelt (CHUGANI UND PHELPS 1986). Vor allem bei Ratten ist dieses kritische Zeitfenster der frühen postnatalen Gehirnentwicklung ausführlich untersucht und als Phase der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzierung im Sinne einer Maskulinisierung bzw. Feminisierung charakterisiert (MCCARTHY 2008). Auch beim Menschen finden sich bereits in den ersten Lebensjahren geschlechtsabhängige Gehirnunterschiede (GILMORE ET AL. 2007; LI ET AL. 2014), die sich sowohl strukturell als auch funktionell manifestieren. Inwieweit sich strukturelle und funktionelle geschlechtsspezifische Gehirndifferenzen gegenseitig widerspiegeln, ist umstritten (JOSSE UND TZOURIO-MAZOYER 2004). Sie werden daher nachfolgend getrennt voneinander betrachtet.

1.2.1 Strukturelle Aspekte des Geschlechtsdimorphismus des Gehirns

Im folgenden Kapitel sollen geschlechtsspezifische Strukturunterschiede im menschlichen Gehirn dargestellt werden sowie die potenzielle Rolle der Sexualhormone im Prozess der strukturellen Maskulinisierung bzw. Feminisierung betrachtet werden.

1.2.1.1 Geschlechtsspezifische Strukturunterschiede im menschlichen Gehirn

Während zahlreiche Autoren geschlechtsspezifische Dimorphismen der menschlichen Hirnstruktur wie beispielsweise für den Anteil grauer bzw. weißer Substanz oder den Durchmesser des Corpus callosum beschreiben (DE LACOSTE ET AL. 1990; GILMORE ET AL. 2007; GUR ET AL. 1999; INGALHALIKAR ET AL. 2014; LI ET AL. 2014; LUDERS ET AL. 2009), äußern andere diesbezügliche Zweifel (BISHOP UND WAHLSTEN 1997; JOSSE UND TZOURIO-MAZOYER 2004; LUDERS ET AL. 2014).

Studien an Neugeborenen und Säuglingen sind selten und umfassen eher kleine Probandenzahlen. Sie beschäftigen sich unter anderem mit Volumen, Wachstumsmuster, Asymmetrie und Gyrfikation des Gehirns (GILMORE ET AL. 2007; KNICKMEYER ET AL. 2008; LI ET AL. 2014). Für das Wachstumsmuster und die Asymmetrie finden sich kaum geschlechtsspezifische Unterschiede (GILMORE ET AL. 2007; KNICKMEYER ET AL. 2008). Bezüglich Volumen und Gyrfikation differieren die Gehirne männlicher und weiblicher Säuglinge (GILMORE ET AL. 2007; LI ET AL. 2014). Analog zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im adulten Gehirn (GUR ET AL. 1999; RAZ ET AL. 2004; ROGERS ET AL. 2010) fanden GILMORE ET AL. (2007) und LI ET AL. (2014) bei männlichen Säuglingen eine ausgeprägtere Gyrfikation und ein größeres Hirnvolumen.

INGALHALIKAR ET AL. (2014) veröffentlichten eine Arbeit an über 900 Probanden zu geschlechtsabhängigen Strukturunterschieden im menschlichen Gehirn. Sie quantifizierten die intra- und interlobuläre Konnektivität mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung und konstatierten männlichen Gehirnen eine ausgeprägtere intrahemisphärische und intralobuläre Konnektivität, die mit den kognitiven Fähigkeiten Wahrnehmung und koordinierte Handlung assoziiert wird. Für weibliche Gehirne berichteten sie eine ausgeprägtere interhemisphärische und interlobuläre Konnektivität zugunsten analytischer und intuitiver Prozesse. Eine Ausnahme stellte der Corpus callosum dar, der rechte und linke Hemisphäre des Cerebrums verbindet. Hier wiesen Männer vermehrt interhemisphärische Verbindungen auf. Die Studie umfasste ein sehr großes Probandenkollektiv,

untersuchte allerdings keine Säuglinge. Inwiefern die geschlechtscharakteristischen intra- und interhemisphärischen Verbindungen im Gehirn bereits im Alter der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden bestehen, kann demnach nicht beurteilt werden.

1.2.1.2 Der Einfluss Östradiols und Testosterons auf den strukturellen Geschlechtsdimorphismus des Gehirns

Den Effektorhormonen Östradiol und Testosteron wird sowohl ein Einfluss auf mikro- als auch auf makroanatomische Gehirnstrukturen zugesprochen (ARAI ET AL. 1996; BUREK ET AL. 1997; KNOLL ET AL. 2007; MACLUSKY ET AL. 2006; NEUFANG ET AL. 2009; WITTE ET AL. 2010). Ein wichtiger, mikroanatomischer Effekt Östradiols besteht beispielsweise in der Regulation der Zellzahl bestimmter Hirnregionen. Im Tiermodell kann die Zellzahl durch Stimulation der Zellproliferation (BUREK ET AL. 1997), Modulation des Apoptoseverhaltens (ARAI ET AL. 1996) sowie durch Steuerung der Zellmigration modifiziert werden (KNOLL ET AL. 2007). Dabei variiert die Östradiolwirkung je nach Hirnregion. Östradiol wirkt z.B. bei Ratten im sexualdimorphischen Kern der Regio praeoptica Apoptose hemmend (DAVIS ET AL. 1996), im anteroventralen periventriculären Kern Apoptose fördernd (ARAI ET AL. 1996; YOSHIDA ET AL. 2000). Neben der Regulation der Zellzahl kommt Östradiol eine bedeutende Rolle in Bezug auf das Wachstum von Neuriten in-vitro (REISERT ET AL. 1987; TORAN-ALLERAND 1980) sowie der Ausbildung von Synapsen im Hippocampus von Ratten zu (WOOLLEY UND MCEWEN 1992). Der Östradioleinfluss auf das Neuritenwachstum kann je nach Zelltyp, genauso wie beim Apoptoseverhalten, entweder stimulierend oder inhibierend ausfallen (LU ET AL. 2004; TORAN-ALLERAND 1980). Neben Östradiol kommt Testosteron ein Einfluss auf die synaptische Plastizität im Gehirn zu (MACLUSKY ET AL. 2006). Der Verlust synaptischer Verbindungen durch chronischen Stress konnte im Tierversuch durch Testosteron verhindert werden (MATSUMOTO 2005). LERANTH ET AL. (2003) postulierten an männlichen Ratten einen Zusammenhang zwischen der Synapsendichte im Hippocampus und der Verfügbarkeit von Testosteron. Durch den Einsatz des nicht-aromatisierbaren Androgens Dihydrotestosteron, überprüften sie die Östradiol-

und Aromatase-unabhängige Wirkung Testosterons. 2004 bestätigten sie dieses Ergebnis an Meerkatzen (LERANTH ET AL. 2004).

Ein Einfluss der Sexualhormone auf die Synaptogenese, das Apoptoseverhalten, das Neuritenwachstum und sogar die Neurogenese wird von zahlreichen Autoren aufgrund verschiedener in vitro und in vivo Studien am Tiermodell angenommen (BEHL 2002; DURDIAKOVA ET AL. 2011; GARCIA-SEGURA ET AL. 2001; MACLUSKY ET AL. 2006; MCCARTHY 2008; MCEWEN 2002; TORAN-ALLERAND 1991). Am Menschen konnte dies durch bildgebende Verfahren makroanatomisch gezeigt werden. Beispielsweise korreliert das Volumen der grauen Substanz bei Jugendlichen und Erwachsenen sowohl mit der Testosteron- als auch mit der Östradiolkonzentration im Serum (NEUFANG ET AL. 2009; WITTE ET AL. 2010). Studien an Säuglingen liegen bisher, nach Recherchen der Autorin der vorliegenden Arbeit, nicht vor.

1.2.2 Funktionelle Aspekte der geschlechtsspezifischen Gehirndifferenzen

Die geschlechtsspezifische Gehirndifferenzierung hat neben der strukturellen, auch eine funktionelle Komponente. Diese manifestiert sich in einer geschlechtscharakteristischen Lateralisierung des Gehirns. Zerebrale Lateralisierung, auch als funktionelle Asymmetrie bezeichnet, bedeutet, dass eine Hemisphäre bezüglich einer bestimmten Funktion über die andere Hemisphäre dominiert. Besonders deutlich zeigt sich die Hemisphärenspezialisierung für die kognitive Fähigkeit Sprache (BROCA 1861; WERNICKE 1874), die im Zentrum des folgenden Kapitels steht.

Für die Lateralisierung unterscheidet man die beiden Faktoren Ausmaß und Richtung (GALABURDA 1995). Das Ausmaß der Lateralisierung bestimmt die interhemisphärische Kommunikation und basiert strukturell auf der Anzahl der Verbindungen zwischen linker und rechter Hemisphäre, d.h. der weißen Substanz des Corpus callosum. Die Richtung der Lateralisierung gibt an, welche Hemisphäre ankommende Informationen effizienter verarbeitet und eine ausge-

prägtere intrazerebrale Organisation aufweist (ZAIDEL ET AL. 1995). Klassischerweise wird der linken Hemisphäre eine Dominanz für Sprache, Kommunikation, logisches Denken und Händigkeit zugeschrieben. Der rechten Hemisphäre werden die Verarbeitung räumlicher Informationen, emotionale Prozesse und Musikalität zugeordnet (BOROD 1992; SPERRY 1984; WISNIEWSKI 1998). Männer zeigen häufig eine stärkere funktionelle Asymmetrie als Frauen mit Dominanz der rechten Hemisphäre (KULYNYCH ET AL. 1994; LEVY 1972; MCGLONE 1978; WISNIEWSKI 1998).

Das Phänomen der Lateralisierung findet sich auch bei Tieren (EHRET 1987; ROBINSON 1979) und unterscheidet sich wie beim Menschen geschlechtsspezifisch (ANDREW UND BRENNAN 1984; DENENBERG ET AL. 1981; FITCH ET AL. 1993). Tiermodelle können daher einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung des Einflusses von Sexualhormonen auf die Lateralisierung leisten.

1.2.2.1 Die Sprachlateralisierung des Gehirns

Die Bedeutung der Lateralisierung in Bezug auf Sprache erkannten Broca und Dax bereits im neunzehnten Jahrhundert durch Studien an Patienten mit Aphasie (BERKER ET AL. 1986; BROCA 1861). Sowohl Sprachproduktion als auch -perzeption sind lateralisierte Prozesse und bei einem Großteil der Bevölkerung, ca. 85 Prozent, überwiegend linkshemisphärisch lokalisiert (BRANCH ET AL. 1964; RASMUSSEN UND MILNER 1975; WITELSON UND PALLIE 1973; ZANGWILL 1967). Im Vergleich zu Männern zeigen Frauen in Bezug auf Sprachprozesse eine stärkere bilaterale Gehirnaktivität (BAXTER ET AL. 2003; CLEMENTS ET AL. 2006; GRABOWSKI ET AL. 2003; SHAYWITZ ET AL. 1995).

Die Sprachproduktion, d.h. die Formung von Worten und Syntax, findet im motorischen Sprachzentrum, auch Broca Sprachzentrum, im Gyrus frontalis inferior des Frontallappens des Telencephalons statt (DAPRETTO UND BOOKHEIMER 1999; TOGA UND THOMPSON 2003). Das motorische Sprachzentrum liegt einseitig in der dominanten Hemisphäre und ein Ausfall desselben durch pathologische Prozesse, kann in der Regel nicht durch den kontralateralen Gyrus frontalis in-

ferior kompensiert werden (BERKER ET AL. 1986; ZANGWILL 1967). So beträgt die Prävalenz unilateraler Läsionen in der linken Hemisphäre bei Aphasie-Patienten 95 bis 98 Prozent (GOODGLASS 1993; WILLMES UND POECK 1993).

Studien an Säuglingen (AMUNTS ET AL. 2003; HOLOWKA UND PETITTO 2002) deuten darauf hin, dass sich das Gehirn bezüglich der Sprachproduktion bereits zu einem sehr frühen Entwicklungszeitpunkt lateralisiert. AMUNTS ET AL. (2003) untersuchten in einer postmortem Studie die Asymmetrie der Brodmann Areale 44 und 45, die als strukturelle, sogenannte zytoarchitektonische Korrelate des Broca Sprachzentrums gelten (ABOITIZ UND GARCIA 1997; AMUNTS ET AL. 2003). Schon bei einjährigen Säuglingen bestand eine zytoarchitektonische Asymmetrie zwischen rechtem und linkem Brodmann Areal 44 und 45. Diese Asymmetrie verstärkte sich mit zunehmendem Alter der Probanden und zeigte keinen geschlechtsspezifischen Dimorphismus. HOLOWKA UND PETITTO (2002) untersuchten die Hemisphärendominanz bezüglich der Produktion vorsprachlicher Babbel-laute im Säuglingsalter und wiesen bereits im Alter von fünf Lebensmonaten, dem Ende der „Minipubertät“, eine linkshemisphärische Lateralisierung nach.

Den Ort des Sprachverständnisses bildet das sensorische Wernicke Sprachzentrum (PRICE 2000; WERNICKE 1874), das ipsilateral des Broca Sprachzentrums in der sekundären Hörrinde des Temporallappens des Telencephalons lokalisiert ist (TREPPEL 2012). Ihm wird zytoarchitektonisch das Brodmann Areal 22 zugeordnet (KOBBER ET AL. 2001). Mit dem Brodmann Areal 22 der nicht-dominanten Hemisphäre kann der Sinn eines gesprochenen Satzes nicht erfasst werden (TREPPEL 2012; ZANGWILL 1967). Trotzdem kommt ihm sprachrelevante Bedeutung im Sinne der Verarbeitung emotionaler, prosodischer und melodischer Aspekte von Sprache zu (KOELSCH ET AL. 2003; TOGA UND THOMPSON 2003). PERANI ET AL. (2010) demonstrierten bereits bei Neugeborenen eine rechtshemisphärische Prädominanz des auditiven Kortex bei der Verarbeitung musikalischer Informationen.

Die Lateralität der Sprachperzeption manifestiert sich strukturell. Ca. 65 Prozent postmortem präparierter Gehirne zeigen linksseitig ein größeres Planum tempo-

rale als rechtsseitig (GESCHWIND UND LEVITSKY 1968). Das Planum temporale liegt posterior der Heschl Querwindung und bildet einen wichtigen Bestandteil des Wernicke Sprachzentrums. Diese temporale Asymmetrie entwickelt sich nicht erst im Erwachsenenalter, sondern besteht bereits im Gehirn von Säuglingen (WADA 1977; WITELSON UND PALLIE 1973). Eine geschlechtsspezifische Asymmetrie des Planum temporale wird unter Forschern aktuell kontrovers diskutiert (GUADALUPE ET AL. 2015; SOMMER ET AL. 2008; WALLENTIN 2009).

Da Sprachperzeption und Sprachproduktion untrennbar miteinander verbunden sind, postulierten bereits Wernicke und Lichtheim eine Verbindung zwischen sensorischem und motorischem Sprachkortex (BRAUER ET AL. 2013). Lange Zeit wurde diese Funktion einer dorsalen Verbindung mittels Fasciculus arcuatus und Fasciculus longitudinalis superior zugesprochen (BRAUER ET AL. 2013; BROWN ET AL. 2014; WEILLER ET AL. 2011). Neuere Studien stellen das klassische Modell in Frage und vertreten die „Dual-Stream“ Theorie mit einem zweiten, ventralen Verbindungspfad (Fasciculus fronto-occipitalis inferior und Fasciculus longitudinalis inferior) (DUFFAU ET AL. 2013; HICKOK UND POEPEL 2004; SAUR ET AL. 2008). Beide Pfade sind bereits während der ersten Lebensmonate bei Säuglingen aktiv am Sprachentwicklungsprozess beteiligt (BRAUER ET AL. 2013; LEROY ET AL. 2011). Geschlechtsspezifische Differenzen der Pfade sind nicht dokumentiert.

1.2.2.2 Die Wirkung prä- und postnataler Sexualhormonexposition auf die zerebrale Lateralisierung von Sprache

Obwohl die Lateralisierungsphänomene seit vielen Jahren bekannt sind, ist nicht abschließend geklärt inwieweit sie einem Einfluss durch Sexualhormone unterliegen und ob ein spezifisches Hormon diesen Prozess prä- oder postnatal dominiert. Im Wesentlichen lassen sich drei Annahmen ableiten, die entweder einen Einfluss pränataler Testosteronkonzentrationen, postnataler Testosteronkonzentrationen oder postnataler Östradiolkonzentrationen favorisieren.

a) Der Einfluss pränataler Testosteronkonzentrationen auf die Hemisphärenlateralisierung

Ein Zusammenhang zwischen pränatalen Testosteronkonzentrationen und zerebraler Lateralisierung wurde erstmals in den achtziger Jahren von Geschwind, Behan und Galaburda postuliert (BRYDEN ET AL. 1994; GESCHWIND UND BEHAN 1982; GESCHWIND UND GALABURDA 1985) und stellt bis heute eine der meist zitierten Hypothesen zu dieser Thematik dar (BRYDEN ET AL. 1994; PFANNKUCHE ET AL. 2009). Während eine pränatale Testosteronexposition der Geschwind-Behan-Galaburda Hypothese zufolge das Wachstum der linken Hemisphäre inhibiert, fördert sie kompensatorisch das Wachstum der rechten Hemisphäre (GESCHWIND UND BEHAN 1982; GESCHWIND UND GALABURDA 1985; PFANNKUCHE ET AL. 2009). Dies resultiert in einer, in ihrer Richtung und ihrem Ausmaß beeinflussten, Lateralisierung und erhöht den Autoren zufolge die Inzidenz von Sprachentwicklungsstörungen, Dyslexie, Stottern und Autismus (BRYDEN ET AL. 1994; GESCHWIND UND BEHAN 1982; GESCHWIND UND GALABURDA 1985). Eine andere Hypothese, die Corpus Callosum Hypothese, beruht auf WITELSON UND NOWAKOWSKI (1991) und nimmt eine Testosteron-induzierte Reduktion interhemisphärischer axonaler Verbindungen und demzufolge einen geringeren Informationsaustausch zwischen den Hemisphären an. Dies führt zu einer Steigerung des Ausmaßes der Lateralisierung, die Richtung bleibt unverändert (PFANNKUCHE ET AL. 2009). Eine dritte Hypothese bezüglich des Einflusses pränataler Testosteronkonzentrationen auf die Hemisphärenlateralisierung ist die Hypothese der geschlechtsspezifischen Differenzierung. Sie versteht die zerebrale Lateralisierung als Teil der Geschlechtsdifferenzierung, die obligat unter dem Einfluss Testosterons verläuft (HINES UND GORSKI 1985; PFANNKUCHE ET AL. 2009). Sie schreibt den Testosteronleveln ebenfalls einen Einfluss bezüglich des Ausmaßes der Lateralisierung zu (PFANNKUCHE ET AL. 2009). Eine neuere, komplexere Hypothese, von PFANNKUCHE ET AL. (2009) als Nichtlinearitätshypothese titulierte, postuliert einen nicht linearen Zusammenhang zwischen pränataler Testosteronkonzentration und Lateralisierung (LAUTER 2007). Ihrzufolge führen sowohl sehr niedrige als auch

sehr hohe Testosteronkonzentrationen zu einer ausgeprägteren linkslateralen Hemisphärenspezialisierung. PFANNKUCHE ET AL. (2009) versuchten in einer Metaanalyse zwischen den Unstimmigkeiten der vier Hypothesen anhand von Tiermodellen zu vermitteln, konnten jedoch keine der Hypothesen hinreichend bestätigen. Trotzdem berechtigen zahlreiche Studien am Menschen weiterhin zu der Annahme eines Einflusses pränataler Testosteronkonzentrationen im Zuge der zerebralen Lateralisierung (AUYEUNG ET AL. 2013; BEECH UND BEAUVOIS 2006; COHEN-BENDAHAN ET AL. 2004; HINES 2011; LUST ET AL. 2011; LUST ET AL. 2010). LUST ET AL. (2010) postulieren beispielsweise eine geschlechtsabhängige Wirkung pränataler Testosteronkonzentrationen in der Amnionflüssigkeit auf die Lateralisierung der Sprachperzeption bei Sechsjährigen. Mittels dichotischer Hörtests ermittelten sie einen positiven Zusammenhang zwischen pränatalen Testosteronkonzentrationen und dem Ausmaß der zerebralen Lateralisierung für Sprache. Für Jungen begründen die Autoren ihr Ergebnis mit einer Testosteronkonzentrationsabhängigen Reduktion der Informationsübertragung über den Corpus callosum. Bei Mädchen assoziieren sie gesteigerte, pränatale Testosteronexpositionen mit einer Verbesserung der linkshemisphärischen Sprachverarbeitung. Im Großen und Ganzen stimmen die Forschungsergebnisse von LUST ET AL. (2010) mit denen von WHITEHOUSE ET AL. (2012) überein, die einen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen pränatalen Testosteronkonzentrationen und Spracherwerbsverzögerungen innerhalb der ersten drei Lebensjahre beschreiben. Ihrer Studie zufolge scheinen hohe pränatale Testosteronkonzentrationen bei männlichen Säuglingen mit einem gesteigerten Risiko für Spracherwerbsverzögerungen einherzugehen, während sie bei weiblichen Säuglingen das Risiko einer Spracherwerbsverzögerung senken. Die Testosteronkonzentrationen ermittelten WHITEHOUSE ET AL. (2012) während der Geburt der Säuglinge anhand von Nabelschnurblutproben. Eine andere Studie (BEECH UND BEAUVOIS 2006) verwendete das Verhältnis von Zeige- zu Ringfinger („2D:4D-Ratio“) als Indikator der pränatalen Testosteronexposition. Tendenziell liegt das „2D:4D-Ratio“ bei Männern unter eins, bei Frauen hingegen über eins. In ihrer Studie an Studenten kamen BEECH UND BEAUVOIS (2006) mittels dieser Methode zu der

Vermutung, dass hohe pränatale Testosteronkonzentrationen die Lautverarbeitung der linken Hemisphäre beeinträchtigen. Dies resultiere gemäß den Autoren sekundär in einer Beeinflussung des Erwerbs phonologischen Bewusstseins sowie späterer Lese- und Schreibfähigkeiten.

Insgesamt befürwortet die Mehrzahl der Autoren einen geschlechtsspezifischen Einfluss pränataler Testosteronkonzentrationen auf die funktionelle Hemisphärenspezialisierung für sprachliche Fähigkeiten in einem kritischen Zeitfenster zwischen der achten und 24. Schwangerschaftswoche (BEECH UND BEAUVOIS 2006; COHEN-BENDAHAN ET AL. 2004; HOLLIER ET AL. 2013; LUST ET AL. 2010; WHITEHOUSE ET AL. 2012). Die Testosteronkonzentrationen wurden dabei auf verschiedene Arten bestimmt, deren Gemeinsamkeit im indirekten bzw. zeitlich verzögerten Vorgehen liegt, da pränatal keine Blutproben der Föten selbst gewonnen werden können. Dies birgt ein erhöhtes Risiko zusätzlicher, nicht nachvollziehbarer Einflussfaktoren, die das Ergebnis möglicherweise verfälschen. Eine systematische Übersicht hierzu liefert COHEN-BENDAHAN ET AL. (2005). Der Beweis einer spezifischen Wirkungshypothese steht weiterhin aus.

b) Der Einfluss postnataler Testosteronkonzentrationen auf die Hemisphärenlateralisierung

Ein Zusammenhang zwischen postnatalen Testosteronkonzentrationen und der funktionellen Gehirndifferenzierung beim Menschen wird bisher seltener postuliert (ALEXANDER 2014; ALEXANDER UND SAENZ 2011; FRIEDERICI ET AL. 2008; KUNG, ET AL. 2016; SCHAADT ET AL. 2015). ALEXANDER UND SAENZ (2011) berichteten für männliche Säuglinge einen Zusammenhang zwischen postnatalen Testosteronkonzentrationen im Speichel und geschlechtstypischem Verhalten im Alter von drei bis vier Monaten. Die negative Affektivität der Säuglinge stellte sich laut ALEXANDER UND SAENZ (2011) umso ausgeprägter dar, je höher die gemessenen Testosteronkonzentrationen waren. Eine Studie derselben Forschungsgruppe zum Einfluss postnataler Testosteronkonzentrationen auf die geschlechtstypische Präferenz von Spielzeugen im Alter von drei bis vier Monaten zeigte keine signifikante Korrelation (ALEXANDER ET AL. 2009). Auch eine

langfristige Untersuchung zum Einfluss des Testosteronpeaks im Rahmen der „Minipubertät“ auf geschlechtstypisches Verhalten im zweiten Lebensjahr negierte einen Zusammenhang (ALEXANDER UND SAENZ 2012). Da geschlechtstypische, emotionale Verhaltensweisen einer geschlechtsspezifischen Differenzierung der Amygdala und nicht des Kortex zugeschrieben werden (BERGMAN ET AL. 2010; CAHILL ET AL. 2001), können die Studien der Arbeitsgruppe um Prof. Alexander lediglich Anregungen für künftige Untersuchungen zur Wirkung postnataler Testosteronkonzentrationen auf die Hemisphärenlateralisierung liefern.

Eine innerhalb der GLaD-Study entstandene Arbeit (FRIEDERICI ET AL. 2008) stellt hingegen erste, konkrete Untersuchungsergebnisse zur Testosteron-induzierten kortikalen Lateralisierung vor. FRIEDERICI ET AL. (2008) untersuchten die phonologische Diskriminationsfähigkeit von Säuglingen im Alter von vier Lebenswochen und korrelierten sie mit der zeitgleich im Serum erhobenen Testosteronkonzentration. Während für männliche Säuglinge mit hohen Testosteronleveln keine phonologische Diskriminationsfähigkeit dokumentiert wurde, zeigten männliche Säuglinge mit niedrigen Testosteronspiegeln eine deutliche, linkslaterale Diskriminationsfähigkeit. Die weiblichen Säuglinge, die in der Regel niedrige Testosteronserumkonzentrationen aufwiesen, demonstrierten eine deutliche bilaterale phonologische Diskriminationsfähigkeit. Die Autoren interpretierten dies als Hinweis auf einen Einfluss postnataler Testosteronkonzentrationen auf die frühkindliche Lateralisierung von Sprachfunktionen. Mit Ausnahme des Wirkzeitpunktes stehen ihre Ergebnisse in weitgehender Übereinstimmung mit den unter Kapitel 1.2.2.2a) beschriebenen Perzeptionsstudien von BEECH UND BEAUVOIS (2006) und LUST ET AL. (2010). Eine Folgestudie, basierend auf derselben Probandengruppe, berichtet einen Zusammenhang „minipubertärer“ Testosteronkonzentrationen im Alter von fünf Lebensmonaten und dem Satzverständnis im Alter von vier Jahren (SCHAADT ET AL. 2015). Weitere Sprachleistungen wie beispielsweise die Morphologie, die Phonologie und das Sprachgedächtnis scheinen in der untersuchten Altersgruppe keinem hormonellen Einfluss zu unterliegen (SCHAADT ET AL. 2015).

c) *Der Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen auf die Hemisphärenlateralisierung*

Die Annahme eines entscheidenden Einflusses postnataler Östradiolkonzentrationen auf die Differenzierung des weiblichen Gehirns basiert größtenteils auf Erkenntnissen am Tiermodell (DÖHLER ET AL. 1984; FITCH UND DENENBERG 1998; GERALL ET AL. 1973; STEWART UND CYGAN 1980; TORAN-ALLERAND 1976, 1991). In jeweils hormonspezifischen, sensitiven Zeitfenstern sollen pränatal Testosteronkonzentrationen, postnatal Östradiolkonzentrationen die geschlechtscharakteristische Entwicklung des Gehirns beeinflussen (FITCH UND DENENBERG 1998). STEWART UND CYGAN (1980) beobachteten beispielsweise bei Ratten einen positiven Einfluss postnataler Östradiolspiegel auf die Aktivität im Open-field-Test und folgerten daraus:

„Thus while both testicular and ovarian hormones contribute to normal male and female behavioral development, their actions are not merely reciprocal and probably occur at different times in neonatal development.” (STEWART UND CYGAN 1980, S. 24)

Bezüglich des Einflusses postnataler Östradiolkonzentrationen auf die Lautproduktion wurden die meisten Untersuchungen an Zebrafinken durchgeführt (ADKINS-REGAN ET AL. 1994; GRISHAM UND ARNOLD 1995; GURNEY UND KONISHI 1980; POHL-APEL 1985; WADE 2001). Ihre mit Lautproduktion assoziierten Hirnareale HVC, RA und nXIIIts unterscheiden sich bezüglich Volumen, Neuronenzahl, Projektion und dendritischer Arborisation geschlechtsspezifisch (GURNEY 1981; KONISHI UND AKUTAGAWA 1985), sodass unter natürlichen Bedingungen lediglich männliche Zebrafinken singen (WADE UND ARNOLD 2004). Durch Östradiolapplikation während eines spezifischen, postnatalen Zeitfensters kann das Gehirn weiblicher Zebrafinken so maskulinisiert werden, dass auch diese Tiere im Erwachsenenalter die Fähigkeit zu singen besitzen (ADKINS-REGAN ET AL. 1994; GURNEY UND KONISHI 1980; POHL-APEL 1985; SIMPSON UND VICARIO 1991).

Einen potenziellen Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen auf die Lautproduktion bei Säuglingen postulierte erstmals die Arbeitsgruppe Wermke

und Hesse (MAAGSAM 2009; WERMKE ET AL. 2014). Die Wissenschaftler am ZVES analysierten Prosodiebausteine als Indikator für den Erfolg im frühen Spracherwerb. Durch die Untersuchung vorsprachlicher Melodieeigenschaften bot sich die Möglichkeit einer zeitgleichen, unmittelbaren Korrelation mit den postnatalen Sexualhormonkonzentrationen im Serum. WERMKE ET AL. (2014) fanden einen positiven, statistisch hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen und der Melodiekomplexität von Schreilauten im Alter von zwei Monaten. Dieses Ergebnis weist indirekt auf einen Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen auf die frühkindlichen Hemisphärenlateralisierung bei Säuglingen hin. MAAGSAM (2009) postulierte hierzu eine östradiolinduzierte Reduktion der „sprachfunktionellen Lateralität zugunsten der für die Prosodieentwicklung verantwortlichen sprachrelevanten Areale der rechten Hemisphäre“ (MAAGSAM 2009, S. 83). Auch SCHAADT ET AL. (2015) berichteten neben dem negativen Einfluss postnataler Testosteronkonzentrationen auf das Satzverständnis im Alter von vier Jahren einen positiven Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die aktuelle Fachliteratur den Sexualhormonen Testosteron und Östradiol in der prä- und postnatalen Gehirnentwicklung eine wichtige Rolle zuspricht. Der exakte Wirkzeitpunkt der Hormone ist dabei nicht abschließend geklärt. Die Existenz mehrerer hormonsensibler Zeitfenster ist anzunehmen. Die „Minipubertät“ könnte neben genetischen und epigenetischen Faktoren entscheidenden Einfluss auf den komplexen Entwicklungsprozess des Spracherwerbs von Säuglingen nehmen und zu dem empirischen Phänomen der sprachlichen „Überlegenheit“ von Mädchen gegenüber Jungen beitragen (BORNSTEIN ET AL. 2000; FENSON ET AL. 1994; MILES ET AL. 1998).

1.3 Die vorsprachliche Entwicklung und ihr diagnostischer Nutzen

Die Parameter der Vorsprachlichen Diagnostik haben sich am ZVES seit vielen Jahren als geeignete Indikatoren der neurophysiologischen Entwicklungsschritte von Säuglingen herausgestellt (BIRR 2009; DAHLEM 2009; DENNER 2008; GÜNZEL 2014, MAAGSAM 2009; RISSE 2010; WERMKE 2002; WERMKE ET AL. 2007; WERMKE UND MENDE 2011). Ihre Anwendung bietet den Vorteil einer unmittelbaren, zeitgleichen Untersuchung der „Minipubertät“ und der vorsprachlichen Entwicklung. Maskierende Faktoren, die im Laufe der Sprachentwicklung eines Kindes auftreten können, werden auf ein Minimum reduziert. So üben beispielsweise sozioökonomische Unterschiede keinen Einfluss auf die vorsprachliche Produktion von Komfortlauten aus (EILERS ET AL. 1993), die das zentrale Untersuchungskriterium der vorliegenden Arbeit darstellten. Komfortlaute sind nachfolgend als marginale Babbellaute definiert und werden in der Literatur neben kanonischen Babbellauten als „the most advanced of the protophones“ (BUDER ET AL. 2013, S.110) deklariert. Sie enthalten supraglottal erzeugte, silbenähnliche Elemente und gelten als Meilenstein auf dem Weg zur Sprache (BUDER ET AL. 2013; HOLOWKA UND PETITTO 2002; OLLER 2000; OLLER ET AL. 1999; OLLER ET AL. 2006). Weitere obligate Entwicklungsstufen des frühkindlichen Spracherwerbs sind in Abbildung 3 gemäß BUDER ET AL. (2013) und OLLER ET AL. (1999) zusammengefasst. Eine ausführliche Darstellung der vorsprachlichen Entwicklung vom Phonationsstadium zum Stadium des kanonischen Babbelns findet sich zudem in der am ZVES verfassten Dissertation von GÜNZEL (2014).

EINLEITUNG

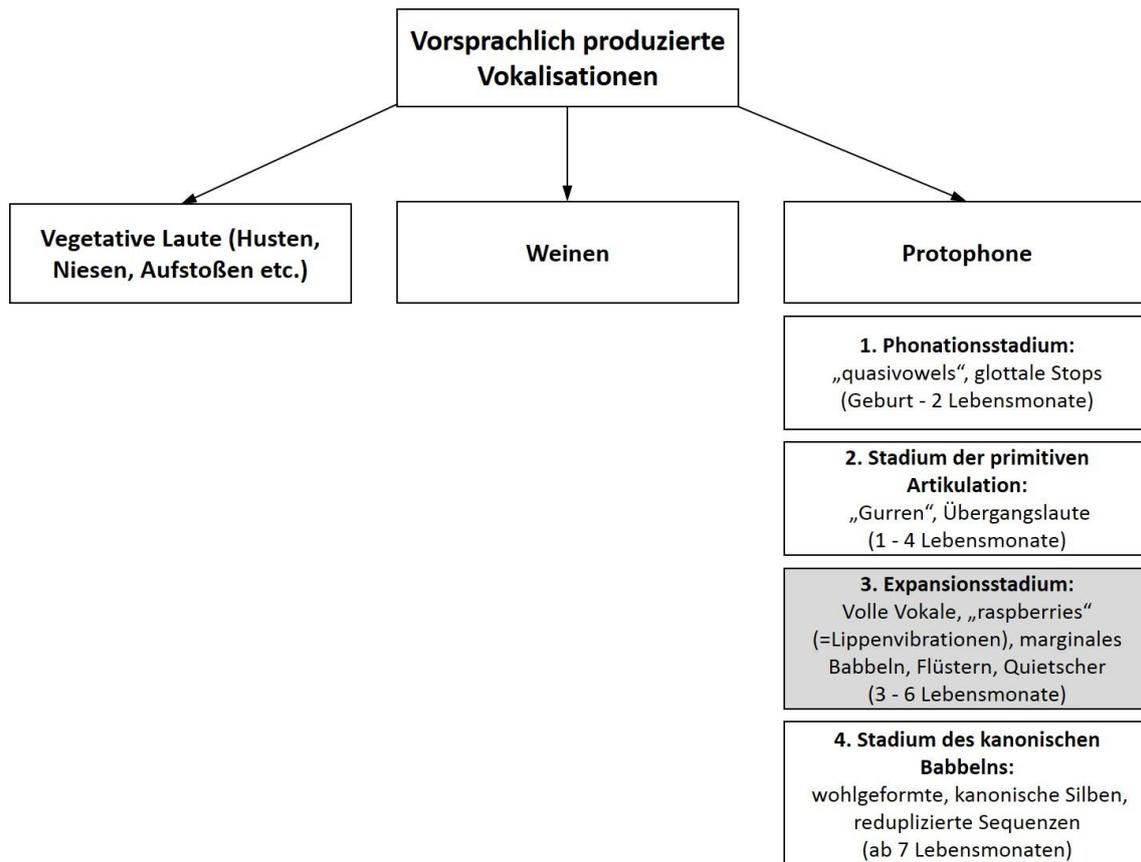


Abbildung 3: Übersicht der vorsprachlich produzierten Vokalisationstypen und die Entwicklung der Protophone. Eigene Darstellung nach BUDER ET AL. (2013) und OLLER ET AL. (1999). Grau markiert ist das in der vorliegenden Arbeit untersuchte „Expansionsstadium“.

Im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit befanden sich die Probanden im Expansionsstadium nach OLLER ET AL. (1999). Dieses beginnt im Alter von drei Monaten mit dem Auftreten marginaler Babblers. Durch Zungen- und Lippenbewegungen sowie Kieferöffnung und –schluss lernt der Säugling die ersten Schritte der Artikulation. Er produziert nach den anfänglichen „quasivowels“ erstmals Vokale mit den Resonanzeigenschaften der Vokale Erwachsener. Durch Änderung der Form des Vokaltraktes und infolgedessen einer Variation des Resonanzraums, entdeckt der Säugling die Fähigkeit zwischen zwei Vokalen zu variieren. Er nutzt spielerisch seine Rekombinationsfähigkeit und produziert durch eine geschlossene Ausgangsposition der Lippen erste Konsonant-Vokal-Kombinationen und damit erste Silben (OLLER 2000; OL-

LER ET AL. 1999; OLLER ET AL. 2006). Auch wenn der Übergang zwischen Konsonanten und Vokalen noch deutlich langsamer erfolgt als in der Sprache Erwachsener (>120 ms) (BUDER ET AL. 2013), stellen Komfortlaute im Rahmen des Spracherwerbs eine weit fortgeschrittene Entwicklungsstufe der vorsprachlichen Vokalisationen dar. Durch die kontinuierliche Entwicklung von den ersten Protophonen im Sinne von „quasivowels“ zu den sprachähnlichen Silben des kanonischen Babbelns und der großen Ähnlichkeit zwischen den phonetischen Charakteristika des Babbelns und der frühen Sprache (CRUTTENDEN 1970; OLLER ET AL. 1975) eignen sich die qualitativen und quantitativen Eigenschaften der Protophone als Mittel der Vorsprachlichen Diagnostik. So kann ein verzögertes Einsetzen kanonischen Babbelns beispielsweise Hinweise auf eine Hörbeeinträchtigung des Säuglings geben (EILERS UND OLLER 1994). Darüberhinaus postuliert die Arbeitsgruppe um Oller den Zeitpunkt des Einsetzens kanonischen Babbelns als Risikomarker neurologischer, anatomischer, physiologischer und genetischer Anomalien (OLLER ET AL. 1998; OLLER ET AL. 1999).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit dienen artikulatorische, melodische und temporale Eigenschaften von Komfortlauten der Untersuchung des Einflusses der „Minipubertät“ auf die vorsprachliche Entwicklung. Sollte diese, und damit im weitesten Sinne die frühkindliche Hirnorganisation und –funktion, einem postnatalen hormonellen Einfluss unterliegen, hätte dies weitreichende Folgen für den weiteren Spracherwerb und wäre von großem klinischen Interesse. Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zu dieser Fragestellung.

1.4 Zielsetzung der Untersuchung

Die vorliegende Arbeit hat Pioniercharakter und untersuchte erstmals die Rolle der „Minipubertät“ im frühkindlichen Spracherwerb anhand der Analyse artikulatorischer, melodischer und temporaler Eigenschaften von Komfortlauten von Säuglingen im Alter von fünf Lebensmonaten. Dabei wurden, unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse, folgende Leitfragen untersucht:

Welche Rolle spielt das Geschlecht per se im Rahmen der vorsprachlichen Entwicklung?

Reflektiert die vorsprachliche Entwicklung einen potenziellen organisatorischen Langzeiteffekt der Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen den vorübergehend erhöhten Testosteronkonzentrationen während der „Minipubertät“ und dem Anteil artikulatorischer Phänomene im Alter von zwanzig Wochen?

Besteht im Alter von zwanzig Wochen ein Einfluss der „Minipubertät“ auf phonatorische Kenngrößen wie den Variablen der Grundfrequenz, dem relativen Frequenzhub oder der Lautlänge?

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde am Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen (ZVES) der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Würzburg in der Arbeitsgruppe von Kathleen Wermke erstellt. Sie untersuchte erstmals frühe postnatale Sexualhormonkonzentrationen zeitgleich zu vorsprachlichen Charakteristika von Komfortlauten. Die Datenerhebung fand in der Kinderklinik Lindenhof, Berlin im Rahmen der interdisziplinären GLaD-Study nach Erhalt der Genehmigung der Ethikkommission der Humboldt-Universität zu Berlin statt. Das Studiendesign für die endokrinologischen Untersuchungen wurde von Prof. Dr. Volker Hesse, damaligem Chefarzt der Kinderklinik Lindenhof, entworfen. Die von Prof. Dr. Volker Hesse und seinem Team erhobenen Sexualhormonkonzentrationen und die anthropometrischen Daten wurden uns freundlicherweise in anonymisierter Form für die hier durchgeführten Analysen zur Verfügung gestellt. Ein Teil der Daten floss bereits in vorangegangene Untersuchungen zur „Minipubertät“ ein (BECKER ET AL. 2015; FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014).

2.1 Probandenkollektiv

Als Probandenkollektiv standen 22 Studienteilnehmer, davon zehn männlich und zwölf weiblich, des vierten bis sechsten Rekrutierungsblocks der GLaD-Study zur Verfügung. Aufgrund fehlender Hormonmessungen oder fehlender, spontan geäußerter Komfortlaute im Untersuchungszeitraum von zwanzig Lebenswochen wurden sechs Probanden (FY, GH, GK, GL, GY und HG) nicht mit in die finalen Auswertungen der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Es verblieben sechzehn Säuglinge, davon sieben männlich (m) und neun weiblich (f) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Geschlechterverteilung, Gestationsalter und anthropometrische Daten der in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden.

Code	Geschlecht	Gestationsalter [vSSW]	Gewicht_0w [g]	Gewicht_20w [g]	Brustumfang_0w [cm]	Brustumfang_20w [cm]	Kopfumfang_0w [cm]	Kopfumfang_20w [cm]
FN	m	38	3385	7113	31,70	mv	34,90	43,70
GC	m	39	3330	6915	34,30	41,90	33,70	41,10
GF	m	41	3765	6855	32,70	41,20	35,40	42,40
GU	m	39	3000	5290	32,60	39,30	33,20	40,60
HA	m	38	2825	7005	30,70	44,20	34,80	42,20
HC	m	38	3935	7020	34,30	43,10	36,10	43,20
HH	m	39	3320	7230	31,80	42,90	35,40	43,80
FQ	f	40	3240	7190	31,50	44,50	34,00	41,50
GD	f	41	3975	7070	35,70	44,40	35,10	42,20
GE	f	39	3395	6285	32,50	41,60	33,90	40,60
GP	f	38	3245	6395	33,80	44,70	34,00	40,90
GS	f	38	3585	7905	33,80	46,30	34,80	42,80
HB	f	39	2830	5425	32,30	40,90	34,00	39,50
HD	f	41	3140	6060	32,60	40,50	32,00	41,00
HE	f	39	3620	6800	35,40	41,50	34,30	41,00
HI	f	39	mv	6985	32,40	41,20	34,40	41,90

Anmerkung: Die anthropometrischen Daten wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt. Fehlende Werte wurden mit missing value („mv“) gekennzeichnet.

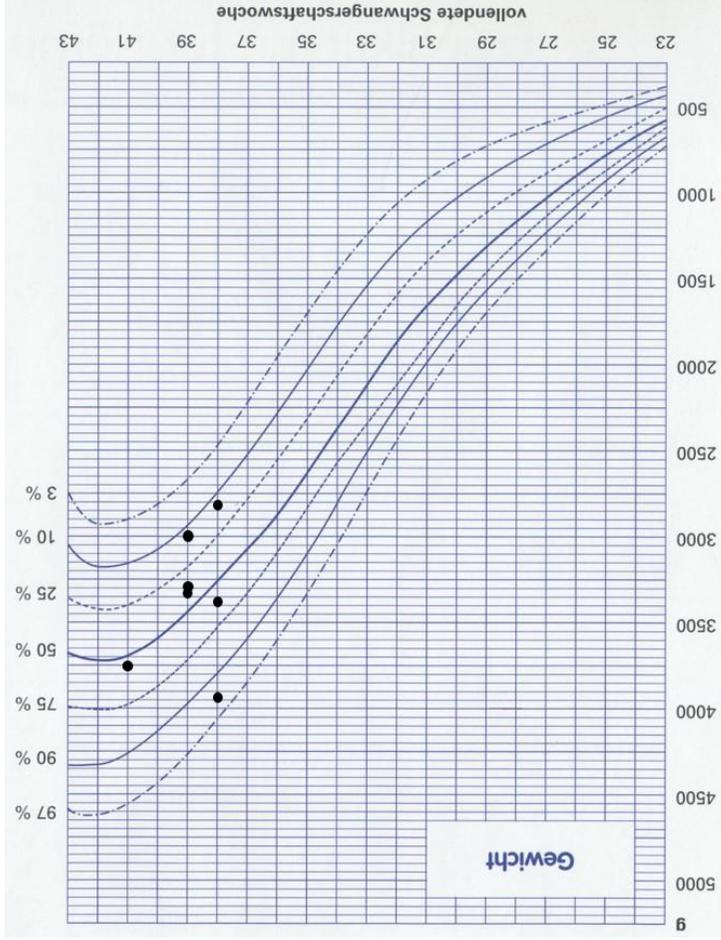


Abbildung 4:

Lage der untersuchten, männlichen Pro-wicht in Deutschland geborener Jungen. Voigt et al. (1996) für das Geburtsge-banden in den Perzentilkurven nach

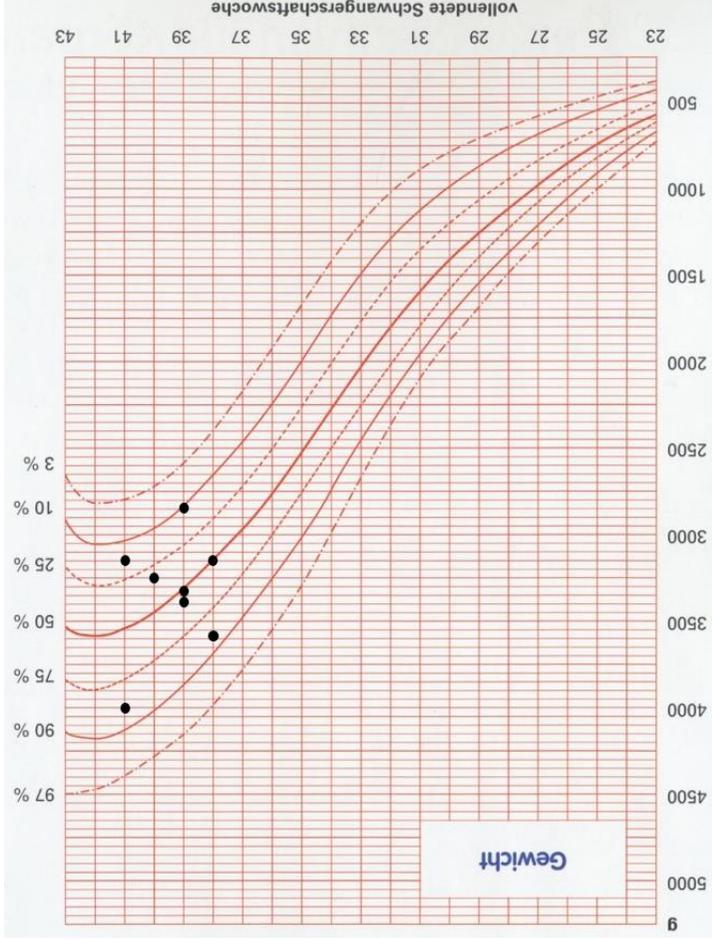


Abbildung 5:

Lage der untersuchten, weiblichen Pro-wicht in Deutschland geborener Mäd-chen. Voigt et al. (1996) für das Geburtsge-banden in den Perzentilkurven nach

Alle Säuglinge kamen nach einer Gestationsdauer von 37 bis 41 Wochen durch Spontangeburt oder Sectio aus mütterlicher Indikation oder bei Fehllage zur Welt. Sie waren eutroph (Zehnte bis 90. Perzentile nach VOIGT ET AL. (1996), siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) und ihr Apgar-Score betrug nach fünf Minuten mindestens acht, nach zehn Minuten mindestens neun Punkte.

Die anthropometrischen Größen Brustumfang_20w und Kopfumfang_20w flossen als Cofaktoren in die multiplen hierarchischen Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit ein. Der Brustumfang als anatomisches Korrelat der Lungenfunktion (WU ET AL. 2009), der Kopfumfang als grobes Maß des Gehirnvolumens (BARTHOLOMEUSZ ET AL. 2002; COOKE ET AL. 1977).

Um medizinisch-neurologische Einflussfaktoren auf die frühkindliche Vokalisation zu minimieren, wurden folgende Diagnosen bei den Probanden der GLaD-Study postnatal ausgeschlossen:

- Hypothyreose (TSH < 20 mU/l)
- Neugeborenenikterus (Bilirubin < 360 µmol/l)
- Azidose (Nabenschnur-pH > 7,2 und BE > -10 und < 10 mmol/l)
- Symptomatische Hypoglykämie
- Verdacht auf Syndrome mit Intelligenzdefizit.

Um eine Beeinträchtigung der vorsprachlichen Fähigkeiten durch eingeschränktes Hörvermögen zu vermeiden, wurde im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen beidseits die korrekte Funktion der äußeren Haarzellen des Innenohrs durch Messung otoakustischer Emissionen überprüft. Diese waren bei allen Probanden, mit Ausnahme von Kind FN im fünften Monat, beidseitig uneingeschränkt vorhanden. Für das Kind FN wurde eine passagere Schallleitungs-

störung in Zusammenhang mit abklingendem Schnupfen diagnostiziert. Eine permanente Hörstörung konnte ausgeschlossen werden.

Um den Einfluss einer Entwicklungsverzögerung auszuschließen, wurde im Rahmen der GLaD-Study der Entwicklungsquotient mittels Griffith-Entwicklungsskalen erhoben. Bei den Entwicklungsskalen nach GRIFFITHS ET AL. (2001) handelt es sich um einen standardisierten Test zur Beurteilung des Entwicklungsstands von Kindern in den ersten beiden Lebensjahren. Mit Hilfe von fünf Unterskalen (Motorik, persönlich-soziale Anpassung, Hörvermögen und Sprachentwicklung, Auge-Hand-Koordination sowie intellektuelle Entwicklung), zeigt er Entwicklungsabweichungen und –verzögerungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf. Ein Entwicklungsquotient (EQ) von 100 spricht für eine Übereinstimmung des Entwicklungs- und Lebensalters und gilt als Normwert (GRIF-FITHS ET AL. 2001). Ein EQ kleiner 80, der auf eine geistige Retardierung schließen lässt, wurde für keinen der hier untersuchten Studienteilnehmer dokumentiert. Ein Entwicklungsdefizit mit Einfluss auf die vorsprachlichen Fähigkeiten der Probanden ist somit nicht anzunehmen.

Die Eltern der Kinder sprachen deutsch als Muttersprache und die einzige Sprache im Haushalt war deutsch. Bezüglich spezifischer Sprachentwicklungsstörungen (SLI-Risiko) zeigte sich die Familienanamnese der Probanden negativ. Der Sozialschichtindex, modifiziert berechnet nach WINKLER UND STOLZENBERG (1999), unter Einbezug des familiären Nettoeinkommens, der beruflichen Stellung der Eltern sowie der Bildung der Eltern ordnete die überwiegende Anzahl der Probanden der sozialen Mittelschicht zu (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: *Soziale Schichtzugehörigkeit der untersuchten Probanden.*

Soziale Schicht	Code
Oberschicht	GE, HC
Mittelschicht	FN, GC, GD, GF, GS, HA, HB, HE, HH, HI
Unterschicht	FQ, GU

Anmerkung: *Keine Angaben für die Probanden GP und HD vorhanden.*

2.2 Datenbasis

2.2.1 Sexualhormonkonzentrationen

Den Probanden wurde zu drei Messzeitpunkten, jeweils am Ende der vierten, achten und zwanzigsten Lebenswoche, 100 Mikroliter venöses Blut aus der Antekubitalvene oder den Handrückenvenen entnommen. Mittels Radioimmunoassay (RIA) wurden die Konzentrationen von Östradiol (E2) (DSL-39100, Diagnostic Systems Laboratories Deutschland GmbH) und Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) (IRMA-Count SHBG, RKSH1, Siemens Medical Solutions Diagnostics) bestimmt. Die Konzentration des Testosterons wurde nach Extraktion mittels Methylenchlorid und chromatographischer Trennung (Sephadex-L20-chromatography) mittels RIA gemessen (Universität Kiel). Der Messzeitpunkt vier Wochen wird nachfolgend mit 4w, der Messzeitpunkt acht Wochen mit 8w und der Messzeitpunkt zwanzig Wochen mit 20w bezeichnet. Die Konzentrationsangabe erfolgte in Pikomol/Liter [pmol/l].

Die Konzentrationsverläufe unterscheiden sich von den Beschreibungen MAAG-SAMS (2009) insofern als die Probanden der beiden Arbeiten voneinander abweichen und in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die Konzentrationsverläufe des SHBGs analysiert wurden. Die biologische Wirkung der Sexualhormone Östradiol und Testosteron ist davon abhängig, inwieweit diese Hormone in freier, ungebundener Form vorliegen (siehe Kapitel 1.1.2.3). Der Quotient aus Östradiol- bzw. Testosterongesamtkonzentration und der Konzentration des SHBGs wurde daher in Übereinstimmung mit WERMKE ET AL. (2014) nachfolgend als Proxy für die SHBG-ungebundenen, bioaktiven Fraktionen zirkulierender Östradiol- bzw. Testosteronkonzentrationen verwendet. Auch wenn ein derartiger Proxy nicht die vollständige Fraktion zirkulierender Östradiol- bzw. Testosteronkonzentrationen widerspiegeln kann, bietet er zumindest ein geeignetes Maß der freien, bioverfügbaren Östradiol- und Testosteronkonzentrationen (PUGEAT ET AL. 1988).

2.2.2 Akustische Datenbasis und vorbereitende Datenanalyse

Die akustische Datenbasis der vorliegenden Arbeit stellten Lautaufnahmen von Säuglingen im Alter von zwanzig Lebenswochen dar. Sie lagen im Datenarchiv des ZVES bereits größtenteils editiert und digitalisiert vor. Im Rahmen der GLaD-Study wurden sie von Mitarbeitern der Forschungsgruppe um Prof. Dr. Kathleen Wermke, zum damaligen Zeitpunkt an der Charité Berlin, in gewohnter Umgebung der Kinder, unter Verwendung eines tragbaren DAT-Recorders (Sony TCDD100) und eines Sony ECM-MS950 Kondensatormikrophons, aufgenommen. Mitarbeiter des ZVES digitalisierten die Aufnahmen mittels des Sprachanalysesystems CSL (Computerized Speech Lab) 50, Model 4300 B, der Firma KayPENTAX (New Jersey, USA) und legten sie als Einzellaute im Babyarchiv des ZVES ab. Einen Teil dieser Einzellaute digitalisierte und segmentierte die Autorin der vorliegenden Arbeit selbst. Als Einzellaut galt jede Vokalisation im expiratorischen Intervall zwischen zwei Inspirationen. Pro Proband lagen zwischen 88 und 359 solcher Einzellaute vor. Dabei handelte es sich um spontan erzeugte Schreie, vegetative Laute und Komfortlaute. Das Interesse der vorliegenden Arbeit beruhte auf der Auswertung der Komfortlaute, d.h. für das Alter von zwanzig Lebenswochen typischen Übergangs- und Babbellauten. Schreie, vegetative Laute sowie zu leise oder übersteuerte Laute wurden ausgeschlossen. Hierfür führte die Autorin der vorliegenden Arbeit für alle 2736 Einzellaute eine audio-visuelle Voranalyse durch. Die Soundfiles jedes Einzellautes wurden im Modul „Alben“ des Cry-Data-Analysis-Program (CDAP) abgehört und ihre instationären Schmalbandspektrogrammen (Bandbreite etwa 45 Hertz) visuell beurteilt. Für jeden Proband wurde auf diese Weise ein repräsentatives Spektrum von ungefähr 40 – 70 Komfortlauten aus der Datenbank ausgewählt (siehe Tabelle 3). Eine Ausnahme bildet das Kind GD, bei dem von 191 vorhandenen Lauten lediglich 20 Laute die Einschluss- bzw. Qualitätskriterien erfüllten. Zeigte ein Kind Anzeichen einer sogenannten „Regressionsphase“ (VAN DE RIJT-PLOOIJ UND PLOOIJ 1992) (siehe Kapitel 2.2.5), wurden dafür typische, mit der Kopfstimme erzeugte Quieker, die durch einen plötzlichen Sprung in der Grundfrequenz charakterisiert sind, mit in die Analysen einbezogen. Die primär ausgewählten Einzellaute von Kind HI, das an einem einzelnen Aufnah-

metag nicht genügend spontan erzeugte Komfortlaute aufwies, wurden durch Laute des nachfolgenden Aufnahmetermins ergänzt. Insgesamt flossen aus 2736 vorhandenen Einzellauten 911 Komfortlaute in die Analysen der Melodie- und Artikulationsstruktur (MCI und ART) ein. 853 dieser 911 Komfortlaute eigneten sich zusätzlich für eine quantitative Analyse der Bogenmaße (BOMA) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: *Übersicht der spontan produzierten Einzellaute sowie der für die weiteren Analysen ausgewählten Komfortlaute.*

Code	Geschlecht	Aufnahmetag	Lautrepertoire	Anzahl bezüglich MCI und ART analysierter Laute	Anzahl bezüglich BOMA analysierter Laute
FN	m	148. Tag	209	69	63
GC	m	141. Tag	208	56	56
GF	m	144. Tag	165	62	62
GU	m	144. Tag	92	56	52
HA	m	142. Tag	134	73	64
HC	m	165. Tag	118	59	56
HH	m	143. und 172. Tag	155	71	64
FQ	f	143. Tag	163	71	68
GD	f	141. Tag	191	20	15
GE	f	143. Tag	106	51	50
GP	f	141. Tag	359	47	46
GS	f	141. Tag	107	48	44
HB	f	140. Tag	190	61	55
HD	f	142. Tag	200	68	65
HE	f	146. Tag	162	56	50
HI	f	144. Tag	177	43	43

Wie bereits erwähnt, erfolgte die audio-visuelle Voranalyse mit Hilfe von instationären Schmalbandspektrogrammen, die die spektralen Eigenschaften eines Lautes visualisieren (siehe Abbildung 6). Der zeitliche Verlauf in Sekunden [s] ist linear auf der Abszisse dargestellt, die Frequenzkomponenten bis vier Kilohertz [kHz] auf der Ordinate. Die Verwendung verschiedener Graustufen in den Frequenzbanden repräsentiert die Intensität, wobei weiß für die niedrigste, schwarz für die höchste Energiedichte steht. Die unterste Bande stellt den Grundfrequenzverlauf über die Zeit dar und entspricht demzufolge der Melodie.

Die Harmonischen, d.h. die ganzzahlig Vielfachen der Grundfrequenz, werden durch darüber liegende Banden illustriert.

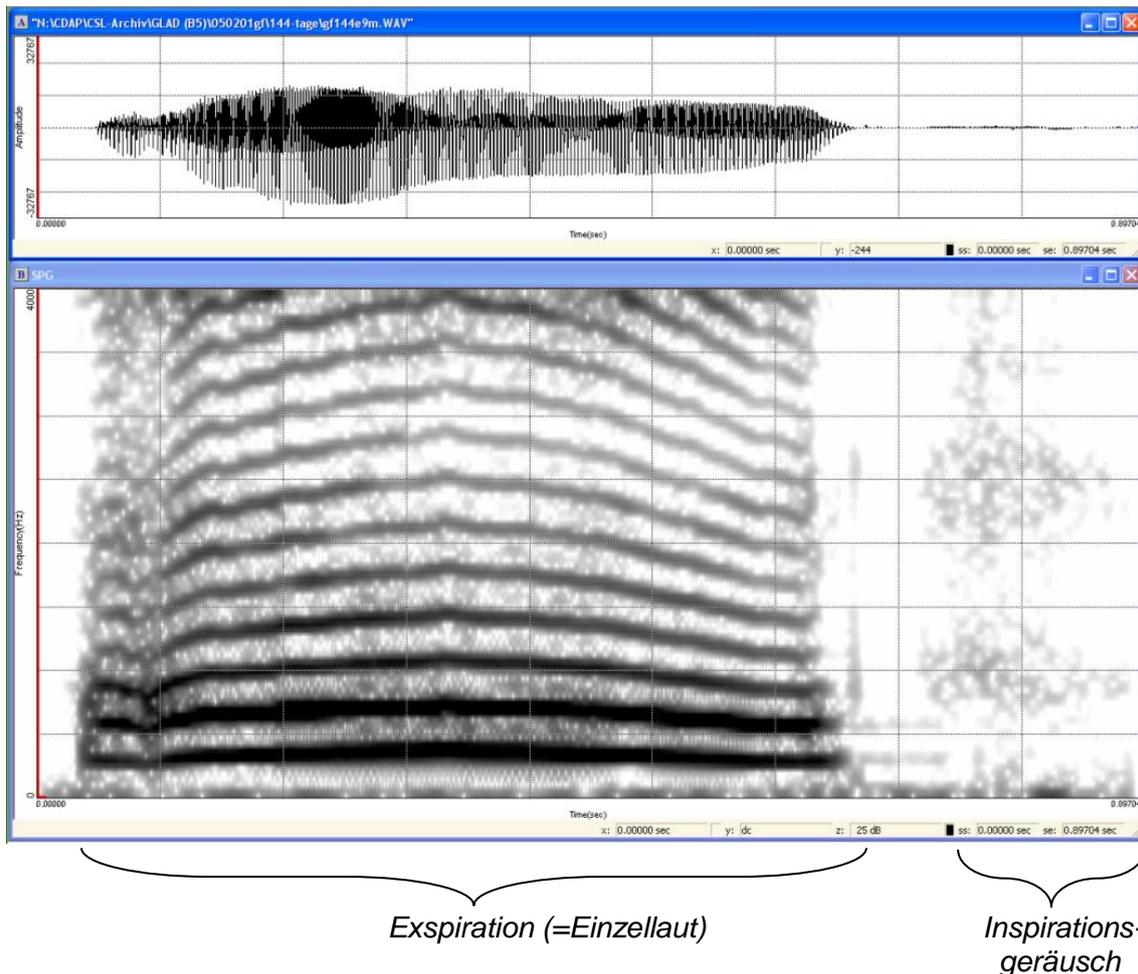


Abbildung 6: *Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes am 144. Tag. Die Abbildung zeigt im oberen Fenster die Signalamplitude des Lautes über die Zeit [s]. Im unteren Fenster ist das zugehörige Schmalbandspektrogramm dargestellt. Die Abszisse repräsentiert die Zeit [s], die Ordinate linear die Frequenz [0-4 kHz]. Die unterste Frequenzbande entspricht der Grundfrequenz, die darüber liegenden Banden den Harmonischen.*

Zusätzlich können spektrale Phänomene wie beispielsweise das Auftreten von Subharmonischen, phonatorischen Rauschbanden oder plötzlichen Frequenzsprüngen (Shifts) im Spektrogramm identifiziert werden (siehe Abbildung 7a,b).

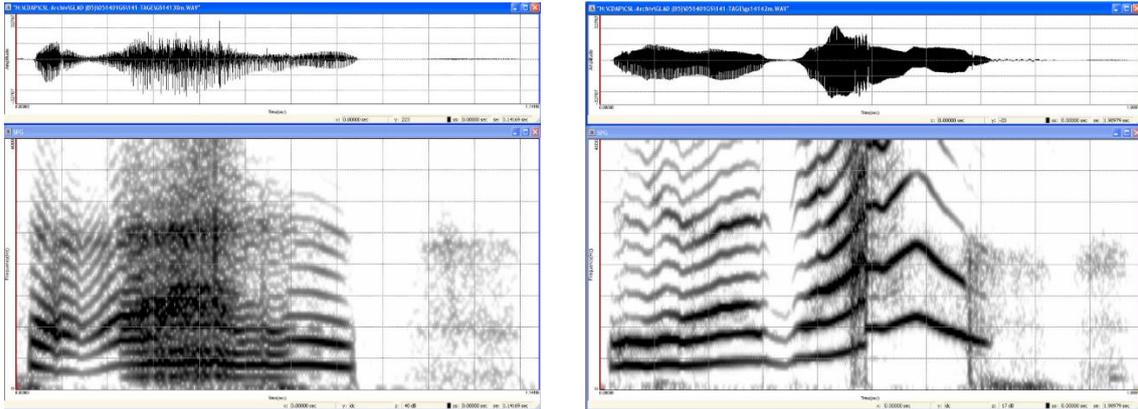


Abbildung 7:

a (links dargestellt):

Schmalbandspektrogramme zweier Komfortlaute am 141. Tag.

Die Mitte des Lautes zeigt deutliche, phonatorische Rauschelemente. Oberhalb von 1000 Hz können die Harmonischen nicht mehr voneinander differenziert werden. Vor allem gegen Anfang und Ende der Rauschbande bilden sich Subharmonische.

b (rechts dargestellt):

Das Spektrogramm zeigt einen Frequenzanstieg mit schnellem Frequenzsprung (Shift). Die Grundfrequenz steigt dabei auf Werte von über 1000 Hz.

Die automatische Berechnung der Grundfrequenz bzw. des Melodieverlaufs erfolgte mittels PRAAT v5.2, einem Analyseprogramm für phonetische und akustische Untersuchungen (BOERSMA UND WEENINK 2011). Das hierfür verwendete PRAAT Skript hat Annette Prochnow, eine frühere Mitarbeiterin am ZVES, erstellt und im ZVES-Labor implementiert. Die automatisch ermittelten Grundfrequenzverläufe wurden von der Autorin der vorliegenden Arbeit anhand der Frequenzspektren und durch audio-visuelle Kontrollen für jeden Einzellaute überprüft, falls erforderlich interaktiv mit Hilfe der PRAAT-Software neu berechnet und im CDAP-System (pw-project) gespeichert. Dieser Prozess erfolgte für alle 2736 Einzellaute. Ihre Grundfrequenzverläufe stehen für nachfolgende Studien zur Verfügung.

Die hier verwendeten Analysensysteme CSL, PRAAT und CDAP sind umfangreich für kindliche Vokalisationsanalysen getestet und werden am ZVES routinemäßig zur Vorsprachlichen Diagnostik eingesetzt.

Die spezifische Analyse erfolgte nach den genannten Vorarbeiten mit Hilfe der Module „Energie- und Frequenzanalyse“ (EFA), „Qualitative Signalstruktur“ (QSS) und „Quantitative Bogenstruktur“ (QBS) im CDAP-System. Die dabei erhobenen Größen fasst Tabelle 4 zusammen. Das spezifische Vorgehen zur Untersuchung der melodischen, artikulatorischen und temporalen Lauteigenschaften ist in den nachfolgenden Kapiteln explizit dargestellt.

Tabelle 4: *In der vorliegenden Arbeit untersuchte Messgrößen der Vorschlinglichen Diagnostik.*

Abkürzung	Definition [Maßeinheit]
MCI	Melody Complexity Index [dimensionslos], kindbasiert
ART	Anteil artikulatorischer Phänomene [dimensionslos], kindbasiert
F _{MAX}	Maximal ermittelter Wert der Grundfrequenz [Hz], kindbasiert
F _{MIN}	Minimal ermittelter Wert der Grundfrequenz [Hz], kindbasiert
F _{MEAN}	Mittelwert aller gemessener Grundfrequenzwerte [Hz], kindbasiert
QF _{MAX} F _{MIN}	Relativer Frequenzhub, d.h. Quotient aus maximaler und minimaler Grundfrequenz [Halbtöne], kindbasiert
Lautlänge	Gesamtlänge des untersuchten Einzellautes [ms], kindbasiert

Alle Analysen der Lautaufnahmen erfolgten blind für die Hormonkonzentrationen der Probanden. Sie wurden der Autorin der vorliegenden Arbeit erst nach Abschluss der akustischen Analysen durch die Betreuerin Frau Prof. Dr. Kathleen Wermke (ZVES, Universität Würzburg) und Herrn Prof. Dr. Volker Hesse (Charité Berlin) zur Verfügung gestellt.

2.2.3 Analyse der Melodiestructur

Im Rahmen der Melodiestructur-Analyse ordnete die Autorin der vorliegenden Arbeit jeden der 911 Einzellaute, basierend auf den Frequenzspektren und den Melodie-/Intensitätsdiagrammen (siehe Abbildung 8) einer Strukturkategorie zu.

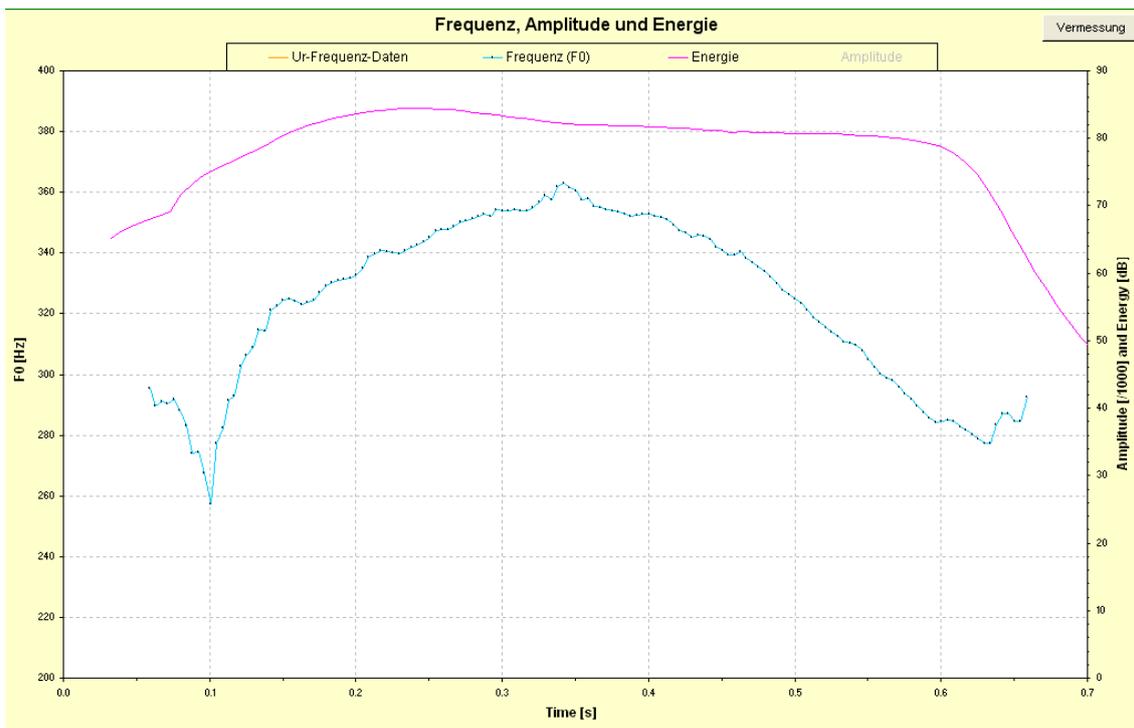


Abbildung 8: *Melodie-/Intensitätsdiagramm eines Komfortlautes am 144. Tag. Die Abbildung zeigt den Grundfrequenzverlauf (blau) und den Intensitätsverlauf (rosa) des Lautes aus Abbildung 6 mittels PRAAT berechnet und im CDAP-System dargestellt. Die Abszisse repräsentiert die Zeit [s], die linke Ordinate die Grundfrequenz [Hz], die rechte Ordinate die Intensität [dB]. Der Laut zeigt einen gekoppelten Verlauf von Grundfrequenz und Intensität. Der Grundfrequenzverlauf lässt einen Ein- und Ausschwingvorgang erkennen. Die nachfolgende Inspiration ist nicht dargestellt.*

Hierfür wurde das von WERMKE (2002) eingeführte Klassifizierungssystem für Melodiestructuren verwendet, das sich am ZVES bei der Vorsprachlichen Diagnostik bewährt hat. Die Klassifizierung basiert auf der Differenzierung zwischen einfachen und komplexen Melodiestructuren, wobei letztere weiter in segmentierte und nicht-segmentierte Strukturen unterteilt werden. Einen Überblick über die Einteilung der Melodiestructuren gibt Tabelle 5. Für nähere Erläuterungen

zum Vorgehen der Klassifizierung sei unter anderem auf BIRR (2009), DENNER (2008), WERMKE ET AL. (2007) und WERMKE (2002) verwiesen.

Tabelle 5: *Klassifizierungssystem für Melodiestrukturen nach Wermke (2002).*

Einfache Strukturen		Einfachbögen	1B (Einzelbogen > 300ms)
Komplexe Strukturen	Ohne Segmentierung	Mehrfachbögen	2B (Doppelbogen)
			3B (Dreifachbogen)
			MB (Multiple Bögen)
	Mit Segmentierung		1S (eine Segmentierung, zwei Einfachbögen)
			KS (Komplexe Segmentierung, mindestens ein Doppelbogen)
			2S (zwei Segmentierungen, Anzahl der Bögen nicht differenziert)
			3S (drei Segmentierungen)
			MS (Multiple Segmentierungen)

Da es sich bei den Einzellaute der Säuglinge der vorliegenden Arbeit um Komfortlaute des Typs Übergangs- oder Babbellaut handelt, wurde das Hubkriterium für die Definition eines Melodiebogens im Gegensatz zu Schreilaute nicht mit zwei bis drei Halbtönen angesetzt, sondern auf nur einen Halbton herabgesetzt (WERMKE UND MENDE 2011).

Der erste Bogen eines Lautes kann durch eine Anwelle, der letzte durch eine Endwelle begleitet sein. Dabei handelt es sich um Ein- und Ausschwingvorgänge. Kriterium dafür, wann eine An- oder Endwelle in diesem Sinne und nicht als Bogen kategorisiert wurde, war eine Dauer unter 150 Millisekunden [ms].

Das Auftreten von Rauschbanden und Subharmonischen über 50 ms wurde im Kategorisierungssystem separat dokumentiert. Ein vollständig phonatorisch veräuschter Laut mit nicht identifizierbarer Grundfrequenz wurde der Kategorie „Rausch“ zugeordnet. Ferner wurden Einzellaute unter 300 ms als „Kurzlaute“ definiert. Serien und Inspirationslaute wurden als solche zwar klassifiziert, aber in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Um die Komplexität der vorsprachlichen Melodieentwicklung in einer geeigneten Maßzahl zwischen 0 und 1 auszudrücken, wurde der Melody Complexity Index (MCI) gemäß WERMKE ET AL. (2007) kalkuliert.

Er ist definiert als die Anzahl der Komfortlaute mit komplexer Melodiestructur dividiert durch die Summe aller analysierten Komfortlaute. Die Kategorien „Kurzlaute“ und „Rausch“ wurden bei der Bildung des MCI per definitionem nicht berücksichtigt.

$$MCI = \frac{\text{Anzahl der Komfortlaute mit komplexer Melodiestructur}}{\text{Anzahl der Komfortlaute mit komplexer und einfacher Melodiestructur}}$$

Der MCI wird individuell für jedes Kind berechnet und spiegelt den erreichten vorsprachlichen Melodieentwicklungsstand wider. Da die Melodieentwicklung einen wesentlichen Meilenstein des Prosodieerwerbs bildet, erscheint die postulierte Korrelation des MCI mit dem Sprachoutcome im Alter von zweieinhalb Jahren nicht verwunderlich (WERMKE ET AL. 2007). Säuglinge mit einem MCI unter 45 Prozent entwickeln fünfmal häufiger Sprachentwicklungsstörungen als Säuglinge mit einem MCI über 45 Prozent (WERMKE ET AL. 2007). Die deutlichste Korrelation zwischen MCI und Sprachoutcome besteht bei Berechnung des MCIs im Alter von zwei Monaten (WERMKE ET AL. 2007). Als quantitatives Maß der Melodiekomplexität wurde er seit seiner Entwicklung im Rahmen der GLaD-Study (WERMKE ET AL. 2007) in zahlreichen Arbeiten am ZVES verwendet (BIRR 2009; DENNER 2008; GÜNZEL 2014; MAAGSAM 2009; RISSE 2010; WERMKE ET AL. 2011; WERMKE ET AL. 2014).

2.2.4 Analyse artikulatorischer Fähigkeiten

Neben der Bewertung des Grundfrequenzverlaufs, d.h. der Melodiemuster, ist in Komfortlauten wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, die Analyse des Anteils artikulatorischer Phänomene von Bedeutung. Dabei wird die Produktion supra-glottisch erzeugter, silbenähnlicher Laute als artikulatorisches Phänomen angesehen. Ihr Anteil am gesamten Lautrepertoire nimmt, wie in

Kapitel 1.3 dargestellt, bei regulärer Entwicklung mit dem Reifegrad des Säuglings kontinuierlich zu. Angewandt und evaluiert wurde die Analyse des Anteils artikulatorischer Phänomene am ZVES bereits im Rahmen eines Projekts zum Vergleich von Komfortlauten deutscher und kamerunischer Säuglinge (WERMKE ET AL. 2013) sowie eines interdisziplinären Forschungsprojekts zur Entwicklungsdiagnostik bei Säuglingen mit lagebedingtem Plagiocephalus (BRENNER 2015).

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, befanden sich die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Säuglinge noch im sogenannten Expansionsstadium der vorsprachlichen Entwicklung nach OLLER ET AL. (2006). Kanonisches Babbeln wurde für keinen der Säuglinge dokumentiert. Die Komfortlaute wurden audiovisuell auf das Auftreten artikulatorischer Phänomene untersucht und einer von vier Artikulationskategorien zugeordnet (siehe Tabelle 6). Die dafür angelegten Bewertungskriterien sind nachfolgend in Kapitel 2.2.4.1 bis 2.2.4.4 dargestellt. Zusätzlich sei auf WERMKE ET AL. (2013) für weitere Spektrogrammbeispiele und Details zur Kategorisierung verwiesen.

Tabelle 6: *Übersicht der Artikulationskategorien mit Definition und Beispielen.*

Kategorie	Unterkategorie	Definition	Beispiele
Auftreten supralaryngeal erzeugter, artikulatorischer Elemente	Resonanzvariationen (RV)	Veränderung Vokalähnlicher Elemente	[a-i-a], [a-e]
	Konsonanten (KK)	Auftreten von Konsonanten oder Konsonant-ähnlichen Elementen	[w], [chrrr]
	Kombinationen (Kombi)	Kombinationen aus RV und KK	[li-la], [a-de]
Keine supralaryngeale Artikulation		Weder RV noch KK noch Kombi	[a-a], [h]

2.2.4.1 Resonanzvariationen (Veränderung Vokal-ähnlicher Elemente)

Zur Kategorie „Resonanzvariationen“ (RV) zählten Komfortlaute, die durch Kiefer- oder Lippenbewegungen entstandene Vokalwechsel beinhalteten, beispielsweise [a-i-a] oder [a-e]. Diese Fähigkeit der intentionalen Veränderung der Vokaltraktform erlernt ein Säugling als ersten Schritt im Expansionsstadium (OLLER ET AL. 2006). Eine alleinige Variation der Vokalintensität oder –frequenz galt nicht als Resonanzvariation und wurde der Kategorie „keine supralaryngeale Artikulation“ zugeordnet. Abbildung 9 stellt die typischen Intensitätsschwankungen der Harmonischen dar, die durch eine Veränderung der Vokaltraktform entstehen.

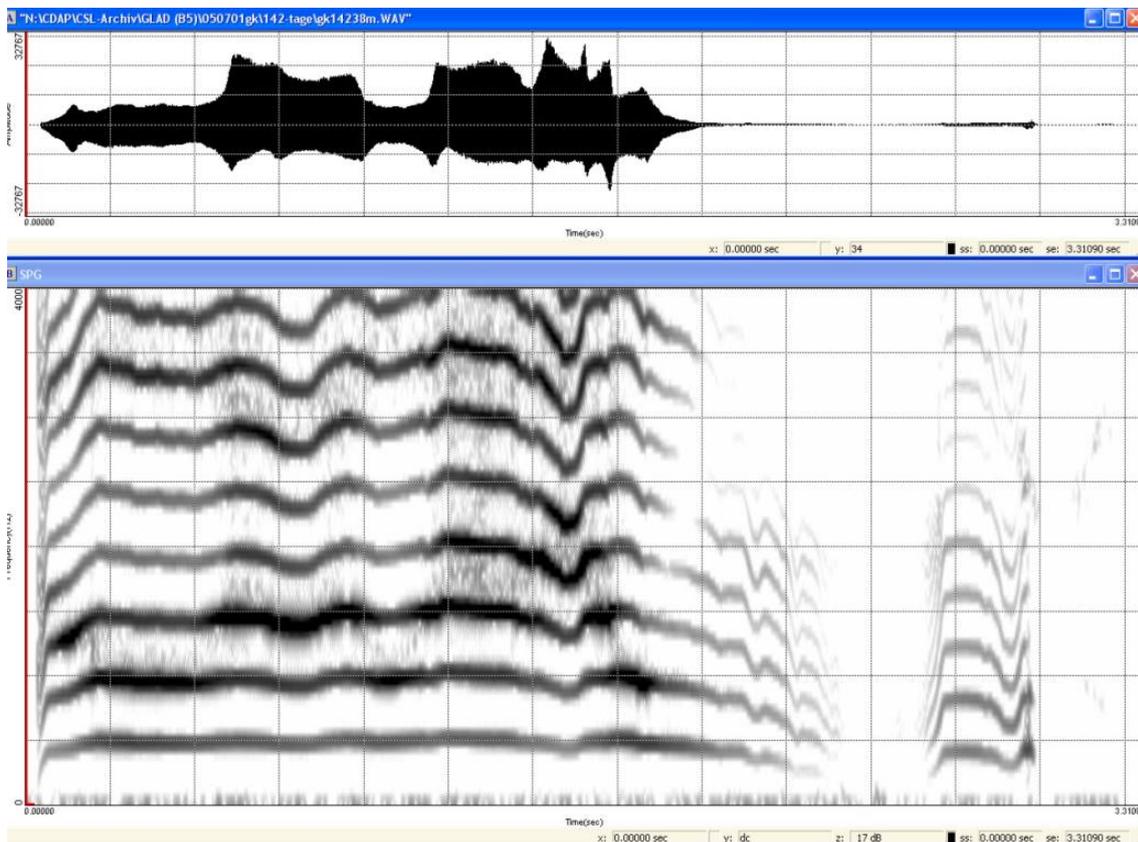


Abbildung 9: *Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes der Kategorie „RV“ am 142. Tag. Das Spektrogramm zeigt typische Intensitätsschwankungen der Harmonischen, die durch Veränderung der Form des Vokaltraktes entstehen.*

2.2.4.2 Auftreten von Konsonanten oder Konsonant-ähnlichen Elementen

Die Kategorie „Konsonanten“ (KK) bestand aus Komfortlauten, die konsonantische Elemente ohne Vokalwechsel enthielten, z.B. [a-da] oder [n-je]. Die Artikulationszone spielte für die Untersuchung der vorliegenden Dissertation keine Rolle. Wurde auf einen Konsonanten „gesummt“, ein [h] lediglich gehaucht oder mit [w]-Ansatz gepresst ohne dass ein Vokal folgte, wurden diese Komfortlaute der Kategorie „keine supralaryngeale Artikulation“ zugeordnet. Das Spektrogramm in Abbildung 10 zeigt in der zweiten Lauthälfte kurze, pulsartige, geräuschähnliche Banden, die das konsonantische Element erkennen lassen.

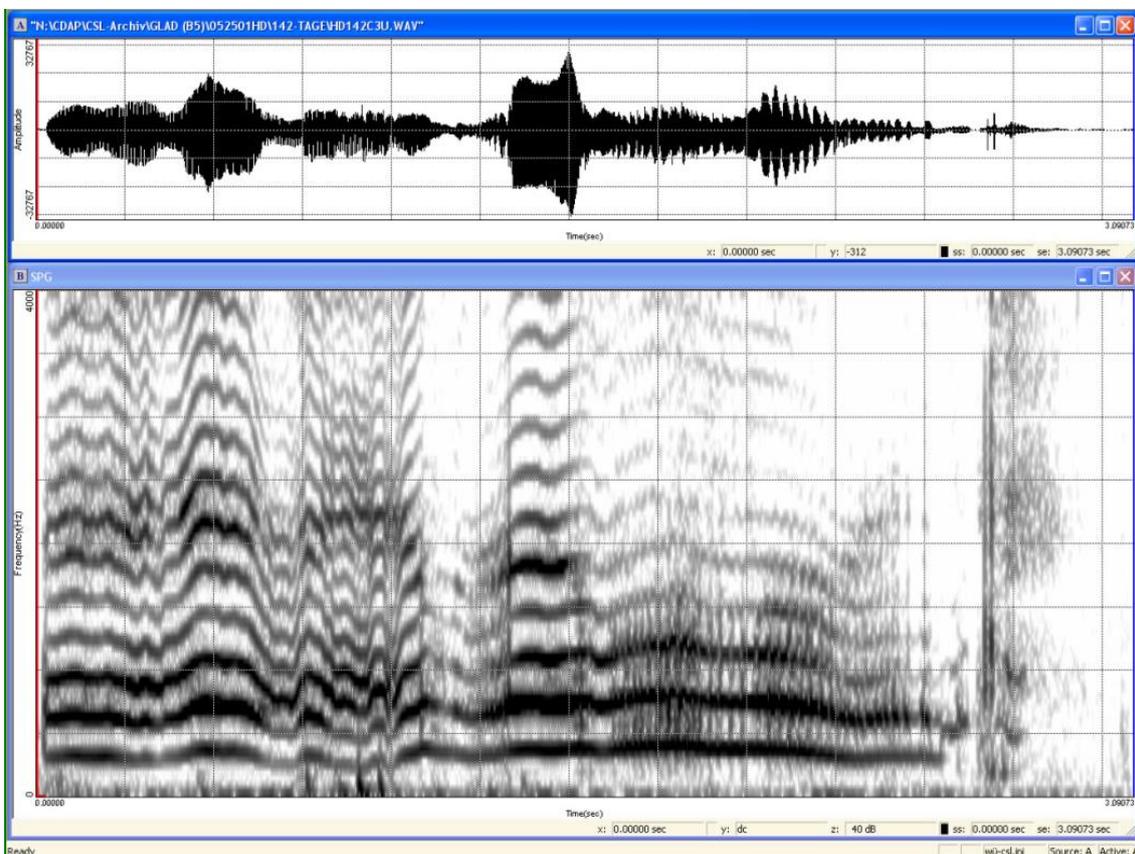


Abbildung 10: Schmalbandspektrogramm eines Lautes der Kategorie „KK“ am 142. Tag.
In der zweiten Hälfte des Lautes zeigt sich deutlich das konsonantische Element [rrr].

2.2.4.3 Kombinationen aus Resonanzvariationen und Konsonanten

Die Kategorie „Kombinationen“ (Kombi) umfasste Komfortlaute, die einen oder mehrere Konsonanten in Verbindung mit Vokalveränderungen aufwiesen wie z.B. in den Silben [li-la], [wa-i] oder [a-de]. Ob ein Komfortlaut mit Vokal oder Konsonant begann, wurde nicht unterschieden. Die Vokaländerung konnte sowohl durch den Konsonant segmentiert sein als auch vor oder nach dem Konsonant folgen. Abbildung 11 demonstriert eine Vokal-Konsonant-Vokal-Kombination.

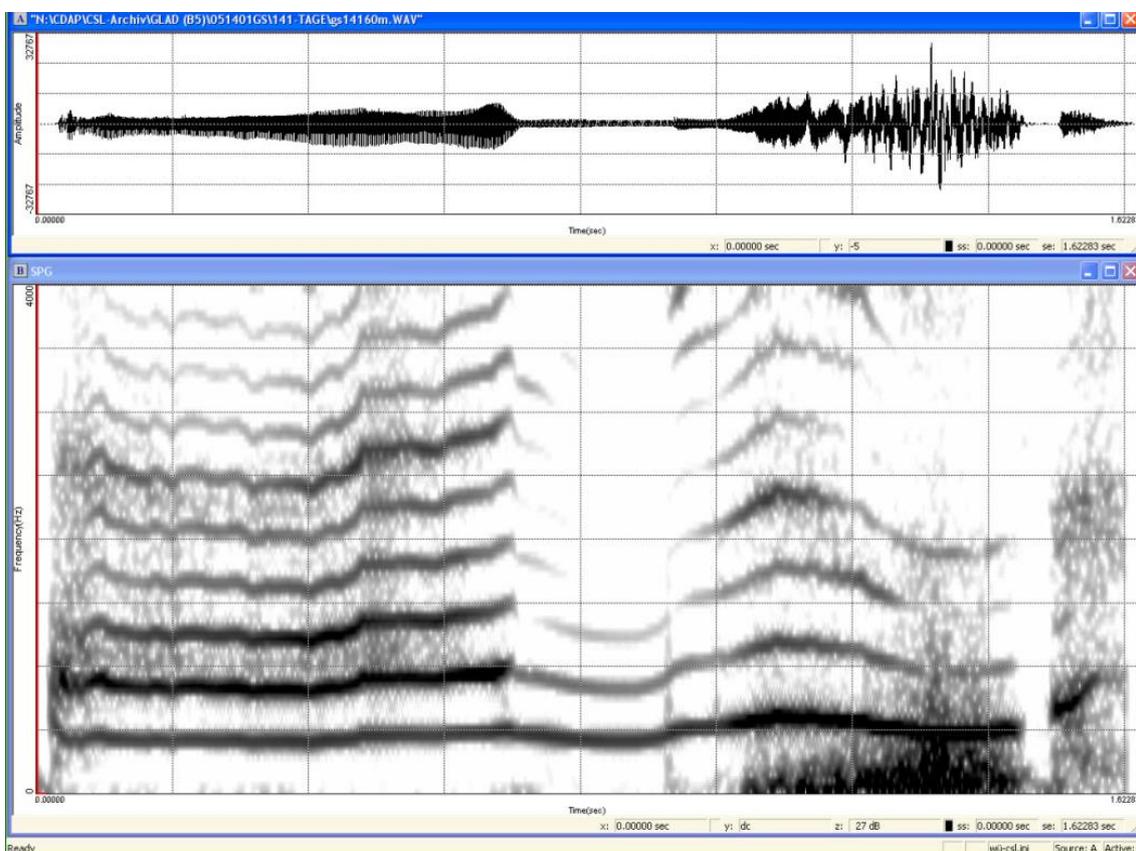


Abbildung 11: *Schmalbandspektrogramm eines Komfortlautes der Kategorie „Kombi“ am 141. Tag. Nach einer Veränderung des Vokaltraktes, formt der Proband in der Mitte des Lautes den Konsonant [d].*

2.2.4.4 Der Anteil artikulatorischer Phänomene als Maßzahl des vorsprachlichen Entwicklungsstands

Anhand der kategorialen Einteilung berechnete sich für jeden Probanden der prozentuale Anteil artikulatorischer Phänomene im Alter von zwanzig Lebenswochen (ART) wie folgt:

$$ART = \frac{\text{Anzahl der Komfortlaute der Kategorien RV + KK + Kombi}}{\text{Anzahl aller Komfortlaute}}$$

Die Größe ART diente als dimensionslose Maßzahl des artikulatorischen Entwicklungsstands und damit des bisher erreichten Erfolgs im frühkindlichen Spracherwerb.

Um die Reproduzierbarkeit und Objektivität der Einteilung in die vier verschiedenen Artikulationskategorien zu überprüfen, wurde die „inter-coder reliability“ bestimmt. Die Zuordnung zu den einzelnen Artikulationskategorien erfolgte stichprobenhaft durch einen zweiten Bewerter. Dieser hatte keinen Zugang zur Einteilung der Bewertungen durch die Autorin der vorliegenden Arbeit. Die „inter-coder reliability“ wurde insgesamt an 365 zufällig ausgewählten Komfortlauten ermittelt und bestätigte ein hohes Maß an Übereinstimmung (Cohens $\kappa = 0,916$; $p < 0,001$).

2.2.5 Analyse phonatorischer Kenngrößen

Neben der qualitativen Melodiestructur- und Artikulationsanalyse erfolgte eine weitere, quantitative Analyse durch Vermessung der Bogenmaße (BOMA) eines jeden Lautes im Modul „Quantitative Bogenstruktur“ (QBS) des CDAP-Systems. Die einzelnen Melodiebögen und Segmentierungspausen wurden mittels Cursor manuell markiert, die entsprechenden Maße automatisch ermittelt und pro Einzellaute in Exceltabellen gespeichert. Für Details des Vorgehens siehe beispielsweise DAHLEM (2009), DENNER (2008) oder STECK-WALTER (2007). Die Exceltabellen beinhalteten phonatorische Kenngrößen wie die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}), die minimale Grundfrequenz (F_{MIN}) sowie die Lautlänge

jedes Einzellautes. Aus den beiden Variablen F_{MAX} und F_{MIN} wurde der relative Frequenzhub ($QF_{MAXF_{MIN}}$) pro Einzellaut bestimmt. Hierfür wurde zunächst das Frequenzverhältnis, d.h. der Quotient aus F_{MAX} und F_{MIN} , berechnet. Dieses Frequenzverhältnis wurde anschließend in Halbtonschritte umgerechnet, wobei ein Halbtonschritt bei gleichtemperierter Stimmung der zwölften Wurzel aus zwei entspricht. Die mittlere Grundfrequenz (F_{MEAN}) wurde pro Einzellaut durch Mittelung aller verfügbaren Melodiepunkte mit einem von Peter Wermke am ZVES bereitgestelltem Excel-Skript ermittelt. Die Messgenauigkeit der Frequenzvariablen betrug $\pm 1\text{Hz}$, die der Lautlänge $\pm 5\text{ms}$. Zur Durchführung kindbasierter Analysen wurden die phonatorischen Kenngrößen der Einzellaute pro Kind gemittelt.

Als objektive stimmphysiologische Größen der vokalen Regelleistung spielen die Grundfrequenz und ihre Variablen neben der Melodiekomplexität und dem Auftreten artikulatorischer Phänomene eine essentielle Rolle in der Vorsprachlichen Diagnostik (BOLTEZAR ET AL. 1997; CAMPISI ET AL. 2000; ZELGER ET AL. 2002). Starke Erhöhungen der Grundfrequenz gelten bei Neugeborenen als Indikator potenzieller neurophysiologischer Auffälligkeiten (MICHELSSON UND MICHELSSON 1999; MICHELSSON UND SIRVIO 1976; WASZ-HOCKERT ET AL. 1971). Eine erhöhte Grundfrequenz kann beispielsweise bei Hyperbilirubinämie (WASZ-HOCKERT ET AL. 1971), Asphyxie (MICHELSSON 1971) oder Frühgeburtlichkeit auftreten (CACACE ET AL. 1995; LESTER 1987; SHINYA ET AL. 2014). Davon abzugrenzen sind „Quieker“ mit stark erhöhter Grundfrequenz. Sie sind bei gesunden Säuglingen auf zerebrale Umstrukturierungsprozesse zurückzuführen (VAN DE RIJT-PLOOIJ UND PLOOIJ 1992) und liefern keinen Anhalt für neurophysiologischer Funktionsstörungen. Während der ersten beiden Lebensjahre durchleben Säuglinge wiederholt Phasen der Reorganisation, die mit scheinbaren Regressionsphänomenen verbunden sind (VAN DE RIJT-PLOOIJ UND PLOOIJ 1992). Sie manifestieren sich in einer Verhaltensänderung des Säuglings, beispielsweise einem erhöhten Wunsch nach mütterlichen Aufmerksamkeit (VAN DE RIJT-PLOOIJ UND PLOOIJ 1992; WOOLMORE UND RICHTER 2003) oder einer Veränderung der Lautmelodien (WERMKE 2002). Ein Rückfall in frühere, unreifere Voka-

lismuster, daher „Regressionsphase“, ist charakteristisch und reflektiert das Bestehen einer neuen kognitiven Entwicklungsstufe (WERMKE 2002; WERMKE UND MENDE 1992). Am ZVES wurden überdurchschnittlich hohe Grundfrequenzen in Komfortlauten als Zeichen einer Regressionsphase bereits in vorangegangenen Studien beobachtet (GÜNZEL 2014; HASENBERG 2015). Das Alter der Probanden lag zwischen fünf und sieben Lebensmonaten. Für eine ausführliche Darstellung sei auf HASENBERG (2015) verwiesen.

Temporale Eigenschaften, wie die Einzellaufzeit oder die Länge der Melodiebögen und Segmentierungspausen, sind neben der Grundfrequenz frühdiagnostisch relevante Größen. Gerade bei der Verarbeitung schneller zeitlicher Sequenzen, einer entscheidenden Voraussetzung zum Erlernen der Muttersprache, scheinen Kinder mit Spracherwerbsstörungen Defizite aufzuweisen (HEIM ET AL. 2011). Diese können bereits im Untersuchungsalter der vorliegenden Arbeit auftreten, da Säuglinge in diesem Alter ihr Langzeit-Gedächtnis für Tempo in der Musik formen (TRAINOR ET AL. 2004), was gleichermaßen für Sprache gelten dürfte. Während die rechte Hemisphäre eher auf die Verarbeitung und Produktion der Grundfrequenz spezialisiert zu sein scheint (DAMASIO ET AL. 1975; PERETZ 1990; SPEEDIE ET AL. 1993), verarbeitet die linke Hemisphäre vorwiegend zeitliche Stimuli. Diese Spezialisierung liegt bereits im Alter von vier Monaten vor (MUSACCHIA ET AL. 2013) und macht temporale Eigenschaften geeignet, frühzeitige Hinweise auf potenzielle Entwicklungsdefizite zu erlangen (MUSACCHIA ET AL. 2015).

2.3 Statistische Datenanalyse

Die Ergebnisse der qualitativen und quantitativen Strukturanalysen sowie die Zuordnung zu den Artikulationskategorien wurden in Exceltabellen (Microsoft Excel Version 2010) erfasst, aufbereitet und durch die Hormondaten ergänzt. Der MCI-Wert, der ART-Wert und die Ergebnisse der BOMA-Analysen gingen kindbasiert in die Statistik ein.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Version 22.0). Die metrischen Variablen wurden auf hinreichende Normalverteilung getestet. Hierfür wurden einerseits graphische Hilfsmittel wie Histogramme, Q-Q-Plots und Boxplots, andererseits der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Als Signifikanzniveau galt für alle Tests $p=0,05$. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung wurde angenommen, wenn $p < 0,05$ war und die Q-Q-Plots dies ebenfalls bestätigten.

Die Entwicklungsveränderung der Hormonkonzentrationen von der vierten über die achte zur zwanzigsten Lebenswoche wurde mit Hilfe von Boxplots in SPSS graphisch dargestellt. Dabei war ein Boxplot-Diagramm dadurch definiert, dass die obere Begrenzung der Box die 75. Perzentile, die untere Begrenzung die 25. Perzentile darstellte. Die Box selbst illustrierte den Interquartilbereich. Ein Querstrich innerhalb der Box markierte den Medianwert. Der obere Whisker repräsentierte den maximalen Messwert innerhalb des eineinhalbfachen Interquartilbereichs, der untere Whisker den minimalen Wert innerhalb des eineinhalbfachen Interquartilbereichs. Ausreißer, mit einer Entfernung zwischen ein- und drei Interquartilbereichen von den äußeren Boxbegrenzungen, sind als Kreis dargestellt. Extreme Ausreißerwerte, die über drei Boxlängen von den äußeren Boxbegrenzungen entfernt waren, wurden mit einem Stern gekennzeichnet.

Der Vergleich von Mittelwerten erfolgte mit Hilfe des t-Tests. Bei starker Abweichung von der Normalverteilung wurden die Medianwerte mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

Die Identifikation potenzieller Zusammenhänge zwischen dem Melody Complexity Index der ersten beiden Lebensmonate und dem artikulatorischen Entwicklungsstand des fünften Lebensmonats bzw. zwischen den Hormonkonzentrationen und den Untersuchungsgrößen der Vorspachlichen Diagnostik erfolgte mit Hilfe linearer Regressionsanalysen. Ausreißer wurden mittels standardisierten Residuen (ZRE) und standardisierten DfFits-Werten (SDF) ermittelt. Dabei galten Fälle, deren Residuen außerhalb der Grenze von ± 2 Standardabweichun-

gen lagen und deren standardisierter DfFits-Wert größer ± 1 war, als Ausreißer. Streu-Punkt-Diagramme dienten der graphischen Illustrierung und Überprüfung der Ergebnisse.

Für die Variablen ART, F_{MIN} und Lautlänge wurden zudem multiple, hierarchische Regressionsanalysen durchgeführt. Cofaktoren wie das Geschlecht oder anthropometrische Größen gingen in die Untersuchungen mit ein. Die Modelle wurden mittels der Methode „Vorwärts“ gerechnet und mit der Methode „Rückwärts“ überprüft. Autokorrelation und Multikollinearität wurden mittels Durbin-Watson-Statistik, dem Variance Inflation Factor sowie der Überprüfung der Normalverteilung der standardisierten Residuen kontrolliert.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss der „Minipubertät“ auf melodische, artikulatorische und temporale Eigenschaften in Komfortlauten im Alter von zwanzig Lebenswochen untersucht. Hierfür wurden 911 Komfortlaute von sechzehn Probanden auf ihre Melodiestructur und artikulatorischen Elemente analysiert. Für 853 dieser 911 Komfortlaute wurden zudem phonatorische Kenngrößen untersucht.

Zunächst werden die deskriptiven Statistiken der Hormonkonzentrationen im Alter von vier, acht und zwanzig Lebenswochen berichtet (Kapitel 3.1). Anschließend werden der Melody Complexity Index und der Anteil artikulatorischer Phänomene in Komfortlauten im Alter von zwanzig Lebenswochen deskriptiv analysiert und ihre Eignung als Entwicklungsindikatoren des frühkindlichen Spracherwerbs untersucht (Kapitel 3.2). Der Hauptteil des Ergebniskapitels umfasst inhaltlich zwei Abschnitte: Der erste Teil widmet sich der Identifikation potenzieller hormoneller Einflussfaktoren auf den Anteil artikulatorischer Phänomene in Komfortlauten (Kapitel 3.3). Der zweite Abschnitt beschreibt die deskriptive Statistik der Grundfrequenzvariablen und der Lautlänge sowie die Untersuchung ihrer potenziellen hormonellen Abhängigkeiten (Kapitel 3.4).

3.1 Deskriptive Statistik der Hormonkonzentrationen

Im Folgenden werden die Messdaten der „Minipubertät“ von der vierten (4w) über die achte (8w) zur zwanzigsten (20w) Lebenswoche dargestellt. Die Konzentrationen der Hormone Östradiol (E2) und Testosteron (T) werden zunächst pro Kind berichtet. Anschließend folgt die deskriptive Analyse der Konzentrationen für das Gesamtkollektiv (g) sowie für die geschlechtsspezifischen Untergruppen (Untergruppe „männliche Probanden“= m, Untergruppe „weibliche Probanden“= f).

3.1.1 Östradiolprofil

Eine Übersicht der kindspezifisch ermittelten Östradiolkonzentrationen gibt Tabelle 7 wieder.

Tabelle 7: Übersicht der kindspezifischen Östradiolkonzentrationen.

Code	Geschlecht	E2_4w [pmol/l]	E2_8w [pmol/l]	E2_20w [pmol/l]
FN	m	464,7	334,1	73,6
GC	m	592,4	411,4	224
GF	m	1335,5	392,1	65,8
GU	m	621,5	632,5	136,2
HA	m	719,9	332,6	89,2
HC	m	727,2	308,3	75,3
HH	m	633,5	296,8	137,4
FQ	f	503,0	417,0	149,3
GD	f	456,6	629,6	264,2
GE	f	1225,7	305,8	217,7
GP	f	703,7	503,3	308,4
GS	f	1024,2	592,9	160,1
HB	f	911,8	629,8	222,2
HD	f	896,1	428,8	130,3
HE	f	914,0	867,5	323,6
HI	f	589,2	470,6	151,5

Anmerkung: Die Messergebnisse der Sexualhormonkonzentrationen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt.

Die deskriptive Statistik der Östradiolkonzentrationen für das Gesamtkollektiv sowie für die Untergruppe der Mädchen und Jungen zu den drei Messzeitpunkten vier, acht und zwanzig Wochen zeigt Tabelle 8.

ERGEBNISSE

Die Gruppe der männlichen Probanden lag mit ihren Mittel- und Medianwerten der Östradiolkonzentrationen zu allen drei Messzeitpunkten niedriger als die Gruppe der weiblichen Probanden (siehe Tabelle 8). Dieser Unterschied erwies sich für die Variablen E2_4w und E2_8w als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p_{4w} = 0,681$; $p_{8w} = 0,055$). Für die Variable E2_20w bestand ein signifikanter Geschlechterunterschied (t-Test für unabhängige Stichproben: $p_{20w} = 0,009$).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Östradiolkonzentrationen.

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2_4w _g	16	769,94	261,43	711,8	456,6	1335,5	0,144
E2_8w _g	16	472,07	160,42	422,9	296,8	867,5	0,061
E2_20w _g	16	170,58	81,57	150,7	65,8	323,6	0,222
E2_20w _m	7	114,50	56,58	89,2	65,8	224,0	0,086
E2_4w _f	9	802,70	256,42	896,1	456,6	1225,7	0,661
E2_8w _f	9	538,37	163,79	503,3	305,8	867,5	0,668
E2_20w _f	9	214,20	71,99	217,7	130,3	323,6	0,271

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2_4w _m	7	727,81	281,99	633,5	464,7	1335,5	0,012
E2_8w _m	7	386,83	116,17	334,1	296,8	632,5	0,018

ERGEBNISSE

Abbildung 12 (Boxplots) stellt die Östradiolkonzentrationsverläufe geschlechtspezifisch im zeitlichen Verlauf dar. Beide Geschlechtergruppen zeigten einen kontinuierlichen Abfall der Östradiolkonzentration über die drei Messzeitpunkte. Ein männlicher Proband (GF) erwies sich als extremer Ausreißer bezüglich der Variablen E2_4w, ein anderer (GU) als Ausreißer bezüglich der Variablen E2_8w.

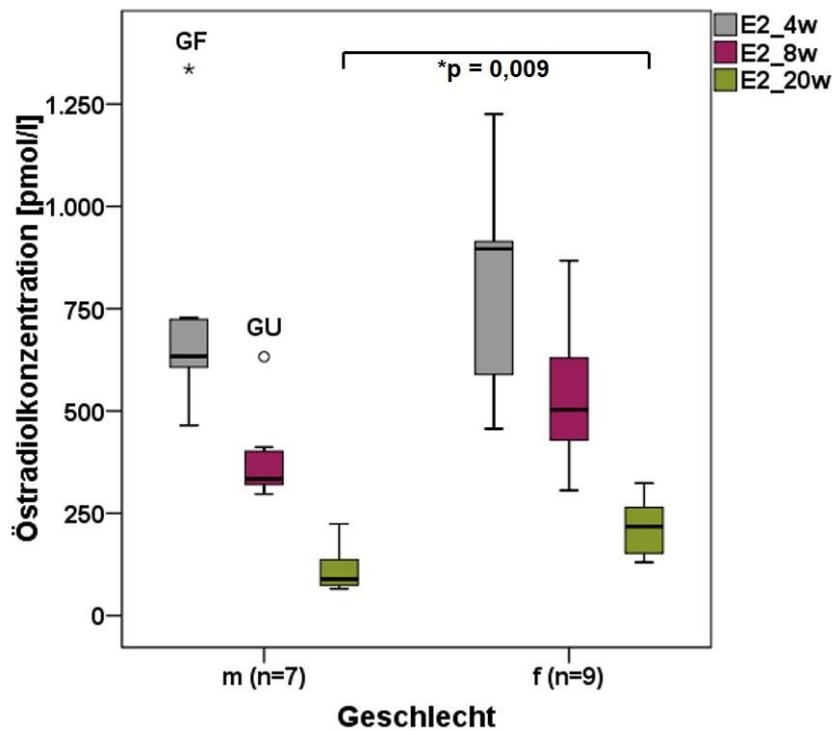


Abbildung 12: Boxplots des Östradiolkonzentrationsverlaufs.
* Der Geschlechterunterschied ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

3.1.2 Testosteronprofil

Die kindspezifischen Testosteronkonzentrationen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Übersicht der kindspezifischen Testosteronkonzentrationen.

Code	Geschlecht	T_4w [pmol/l]	T_8w [pmol/l]	T_20w [pmol/l]
FN	m	8980	11476	1976
GC	m	5963	5443	520
GF	m	12204	11545	867
GU	m	mv	mv	mv
HA	m	6865	8980	2739
HC	m	4888	6033	1456
HH	m	7731	6934	659
FQ	f	797	589	797
GD	f	832	mv	728
GE	f	mv	728	520
GP	f	763	624	555
GS	f	659	728	173
HB	f	416	312	173
HD	f	451	243	208
HE	f	208	173	139
HI	f	485	277	243

Anmerkung: Die Messergebnisse der Sexualhormonkonzentrationen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt. Fehlende Werte wurden mit „mv“ gekennzeichnet

ERGEBNISSE

Eine Übersicht der deskriptiven Statistik für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen „Männliche Probanden“ und „Weibliche Probanden“ gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: *Deskriptive Statistik der Testosteronkonzentrationen.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
T_4w _m	6	7771,83	2589,06	7298	4888	12204	0,698
T_8w _m	6	8401,83	2690,16	7957	5443	11545	0,254
T_20w _m	6	1369,50	863,69	1162	520	2739	0,477
T_4w _f	8	576,38	220,77	572	208	832	0,494
T_8w _f	8	459,25	230,54	451	173	728	0,120
T_20w _f	9	392,89	258,81	243	139	797	0,065

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
T_4w _g	14	3360,14	4032,28	815	208	12204	0,006
T_8w _g	14	3863,21	4410,19	728	173	11545	0,003
T_20w _g	15	783,53	741,58	555	139	2739	0,003

In der Gruppe der männlichen Probanden stieg die Testosteronkonzentration vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt an, gefolgt von einem starken Abfall zum dritten Messzeitpunkt. Die Testosteronkonzentrationen der weiblichen Probanden waren deutlich niedriger und fielen kontinuierlich vom ersten zum dritten Messtermin ab (siehe Tabelle 10). Der geschlechtsspezifische Unterschied war für alle drei Variablen T_4w, T_8w und T_20w statistisch signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: p_4w=0,001; p_8w=0,001; p_20w=0,039).

ERGEBNISSE

Besonders deutlich imponierte er während der ersten beiden Lebensmonate (siehe Boxplots in Abbildung 13). Eine logarithmische Transformation führte zur hinreichenden Normalverteilung der Testosteronkonzentrationen beider Geschlechtergruppen und optimierte die graphische Darstellung mittels Boxplots.

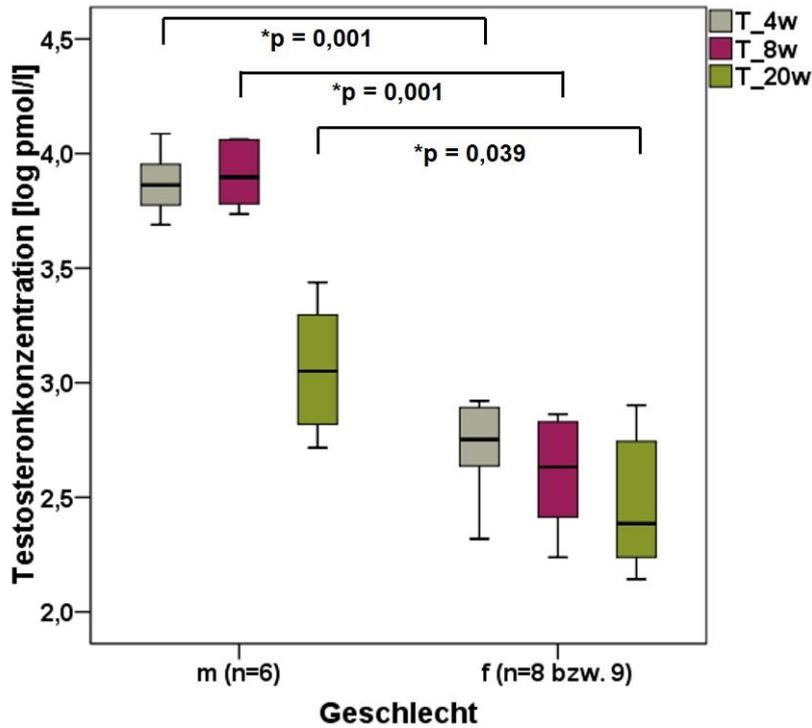


Abbildung 13: Boxplots des Testosteronkonzentrationsverlaufs.
* Der Geschlechterunterschied ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

3.1.3 Profil des Sexualhormon-bindenden Globulins

Die kindspezifischen SHBG-Konzentrationen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Übersicht der kindspezifischen SHBG-Konzentrationen.

Code	Geschlecht	SHBG_4w [pmol/l]	SHBG_8w [pmol/l]	SHBG_20w [pmol/l]
FN	m	98200	163200	133000
GC	m	84600	68600	69000
GF	m	104600	130300	105700
GU	m	190600	76100	182400
HA	m	72100	104400	111900
HC	m	68000	91100	147500
HH	m	143300	125300	72500
FQ	f	115800	104200	71700
GD	f	71700	63400	65700
GE	f	76800	103700	135200
GP	f	61600	61400	77600
GS	f	92800	102000	55500
HB	f	108300	139000	149100
HD	f	90100	118400	155900
HE	f	69800	64200	83900
HI	f	75700	96600	91700

Anmerkung: Die Messergebnisse der SHBG-Konzentrationen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt.

ERGEBNISSE

Tabelle 12 zeigt die deskriptive Statistik der SHBG-Konzentrationen. Für das Gesamtkollektiv und die weibliche Gruppe stieg die SHBG-Konzentration kontinuierlich über die drei Messzeitpunkte an. Für die männlichen Probanden gleichen sich die Mittelwerte der SHBG-Konzentration vom ersten und zweiten Messtermin. Vom zweiten zum dritten Messtermin erfolgte im Mittel ein Konzentrationsanstieg.

Tabelle 12: *Deskriptive Statistik der SHBG-Konzentrationen.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
SHBG_8w _g	16	100743,75	29683,80	102850	61400	163200	0,459
SHBG_20w _g	16	106768,75	39034,56	98700	55500	182400	0,194
SHBG_4w _m	7	108771,43	43986,09	98200	68000	190600	0,206
SHBG_8w _m	7	108428,57	33443,67	104400	68600	163200	0,805
SHBG_20w _m	7	117428,57	40620,34	111900	69000	182400	0,776
SHBG_4w _f	9	84733,33	18326,76	76800	61600	115800	0,465
SHBG_8w _f	9	94766,67	26858,70	102000	61400	139000	0,259
SHBG_20w _f	9	98477,78	37982,39	83900	55500	155900	0,116

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
SHBG_4w _g	16	95250	33237,35	87350	61600	190600	0,005

ERGEBNISSE

Die SHBG-Konzentrationen lagen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten für die männlichen Probanden höher als für die weiblichen (siehe Boxplots in Abbildung 14). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p_{4w} = 0,158$; $p_{8w} = 0,379$; $p_{20w} = 0,353$).

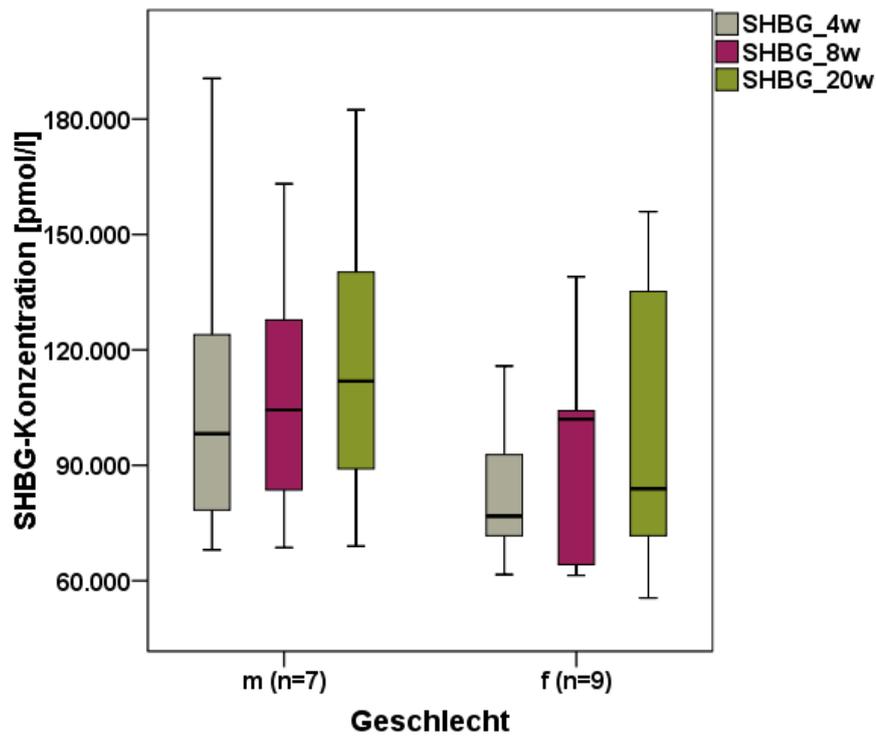


Abbildung 14: Boxplots des SHBG-Konzentrationsverlaufs.

3.1.4 Profil der freien Östradiolkonzentration

Nachfolgend wurden die Quotienten der Östradiol- und SHBG-Konzentrationen als Proxy für die bioverfügbaren Östradiolkonzentrationen berechnet. Sie werden im weiteren Verlauf als freie Östradiolkonzentrationen (E2/SHBG) bezeichnet. Tabelle 13 gibt die freien Östradiolkonzentrationen pro Kind wieder.

Tabelle 13: Übersicht der kindspezifischen freien Östradiolkonzentrationen.

Code	Geschlecht	E2/SHBG_4w	E2/SHBG_8w	E2/SHBG_20w
FN	m	0,0047	0,002	0,0006
GC	m	0,0070	0,006	0,0032
GF	m	0,0128	0,003	0,0006
GU	m	0,0033	0,0083	0,0007
HA	m	0,0100	0,0032	0,0008
HC	m	0,0107	0,0034	0,0005
HH	m	0,0044	0,0024	0,0019
FQ	f	0,0043	0,0040	0,0021
GD	f	0,0064	0,0099	0,0040
GE	f	0,0160	0,003	0,0016
GP	f	0,0114	0,0082	0,0040
GS	f	0,0110	0,0058	0,0029
HB	f	0,0084	0,0045	0,0015
HD	f	0,0099	0,0036	0,0008
HE	f	0,0131	0,0135	0,0039
HI	f	0,0078	0,0049	0,0017

Anmerkung: Die Messergebnisse der freien Östradiolkonzentrationen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt.

Die deskriptive Statistik der freien Östradiolkonzentrationen zu den drei Messzeitpunkten vier, acht und zwanzig Wochen stellt für das Gesamtkollektiv sowie für die Untergruppe der Mädchen und Jungen Tabelle 14 dar.

ERGEBNISSE

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der freien Östradiolkonzentrationen.

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_4w _g	16	0,0088	0,0037	0,0092	0,0033	0,0160	0,759
E2/SHBG_4w _m	7	0,0076	0,0036	0,0070	0,0033	0,0128	0,474
E2/SHBG_8w _m	7	0,0040	0,0023	0,0032	0,0020	0,0083	0,079
E2/SHBG_4w _f	9	0,0098	0,0036	0,0099	0,0043	0,0160	0,999
E2/SHBG_8w _f	9	0,0064	0,0035	0,0049	0,0030	0,0135	0,112
E2/SHBG_20w _f	9	0,0025	0,0012	0,0021	0,0008	0,0040	0,154

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_8w _g	16	0,0054	0,0032	0,0043	0,0020	0,0135	0,020
E2/SHBG_20w _g	16	0,0019	0,0013	0,0017	0,0005	0,0040	0,027
E2/SHBG_20w _m	7	0,0012	0,0010	0,0007	0,0005	0,0032	0,007

Im Mittel zeigt die Gruppe der männlichen Probanden zu allen drei Messzeitpunkten niedrigere freie Östradiolkonzentrationen als die Gruppe der weiblichen Probanden. Dieser Unterschied erwies sich für die Variablen E2/SHBG_4w und E2/SHBG_8w als nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p_{4w} = 0,234$; Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p_{8w} = 0,091$), für die Variable E2/SHBG_20w als signifikant (Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p_{20w} = 0,023$).

ERGEBNISSE

Abbildung 15 (Boxplots) zeigt den kontinuierlichen Konzentrationsabfall der freien Östradiolkonzentration in beiden Gruppen. Je ein männlicher Proband (GU und GC) zeigte sich bezüglich seiner freien Östradiolkonzentration im Alter von acht bzw. zwanzig Lebenswochen als Ausreißer.

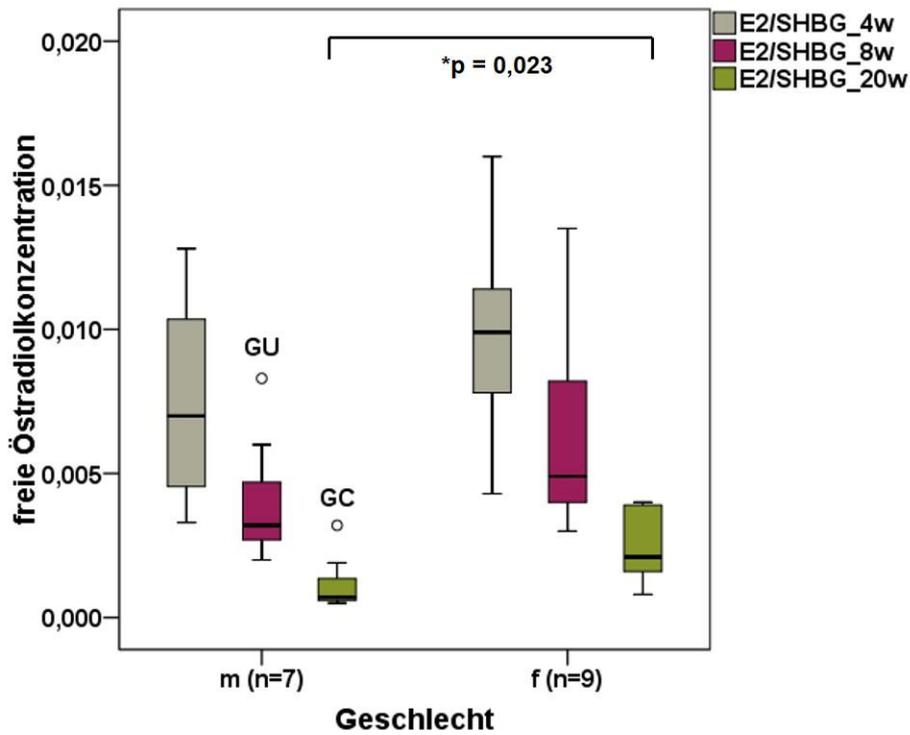


Abbildung 15: Boxplots des freien Östradiolkonzentrationsverlaufs.

3.1.5 Profil der freien Testosteronkonzentration

Analog der freien Östradiolkonzentration wurde der Quotient aus Testosteron- und SHBG-Konzentration als Proxy für die freie Testosteronkonzentration (T/SHBG) berechnet. Tabelle 15 bietet eine Übersicht der kindspezifischen freien Testosteronkonzentrationen zu allen drei Messzeitpunkten.

Tabelle 15: *Übersicht der kindspezifischen freien Testosteronkonzentrationen.*

Code	Geschlecht	T/SHBG _4w	T/SHBG _8w	T/SHBG _20w
FN	m	0,0915	0,0703	0,0149
GC	m	0,0705	0,0793	0,0075
GF	m	0,1166	0,0886	0,0082
GU	m	mv	mv	mv
HA	m	0,0953	0,0860	0,0245
HC	m	0,0719	0,0662	0,0099
HH	m	0,0540	0,0553	0,0091
FQ	f	0,0069	0,0057	0,0111
GD	f	0,0116	mv	0,0111
GE	f	mv	0,0070	0,0038
GP	f	0,0124	0,0102	0,0071
GS	f	0,0071	0,0071	0,0031
HB	f	0,0038	0,0022	0,0012
HD	f	0,0050	0,0020	0,0013
HE	f	0,0030	0,0027	0,0017
HI	f	0,0064	0,0029	0,0026

Anmerkung: Die Messergebnisse der freien Testosteronkonzentrationen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Volker Hesse zur Verfügung gestellt. Fehlende Werte wurden mit „mv“ gekennzeichnet.

ERGEBNISSE

Tabelle 16 zeigt die deskriptive Statistik der freien Testosteronkonzentrationen für das Gesamtkollektiv sowie die beiden Untergruppen „männliche/weibliche Probanden“ für alle drei Messzeitpunkte.

Tabelle 16: *Deskriptive Statistik der freien Testosteronkonzentrationen.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [pmol/l]	Standardabweichung [pmol/l]	Median [pmol/l]	Minimum [pmol/l]	Maximum [pmol/l]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
T/SHBG_4w _m	6	0,0833	0,0222	0,0817	0,0540	0,1166	0,884
T/SHBG_8w _m	6	0,7428	0,0127	0,0748	0,0553	0,0886	0,763
T/SHBG_4w _f	8	0,0070	0,0034	0,0067	0,0030	0,0124	0,310
T/SHBG_8w _f	8	0,0050	0,0030	0,0043	0,0020	0,0102	0,196

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
T/SHBG_4w _g	14	0,0397	0,0416	0,0120	0,0030	0,1166	0,005
T/SHBG_8w _g	14	0,0347	0,0365	0,0087	0,0020	0,0886	0,002
T/SHBG_20w _g	15	0,0078	0,0062	0,0075	0,0012	0,0245	0,042
T/SHBG_20w _m	6	0,0124	0,0065	0,0095	0,0075	0,0245	0,043
T/SHBG_20w _f	9	0,0048	0,0040	0,0031	0,0012	0,0111	0,026

ERGEBNISSE

Die Medianwerte der freien Testosteronkonzentrationen der weiblichen Probandengruppe liegen zu allen drei Messzeitpunkten unter denen der männlichen Probanden (siehe auch Abbildung 16). Der geringste Geschlechterunterschied besteht in der zwanzigsten Lebenswoche. Der Geschlechterunterschied wird zu allen drei Messzeitpunkten statistisch signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p_{4w} < 0,001$; $p_{8w} < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p = 0,026$).

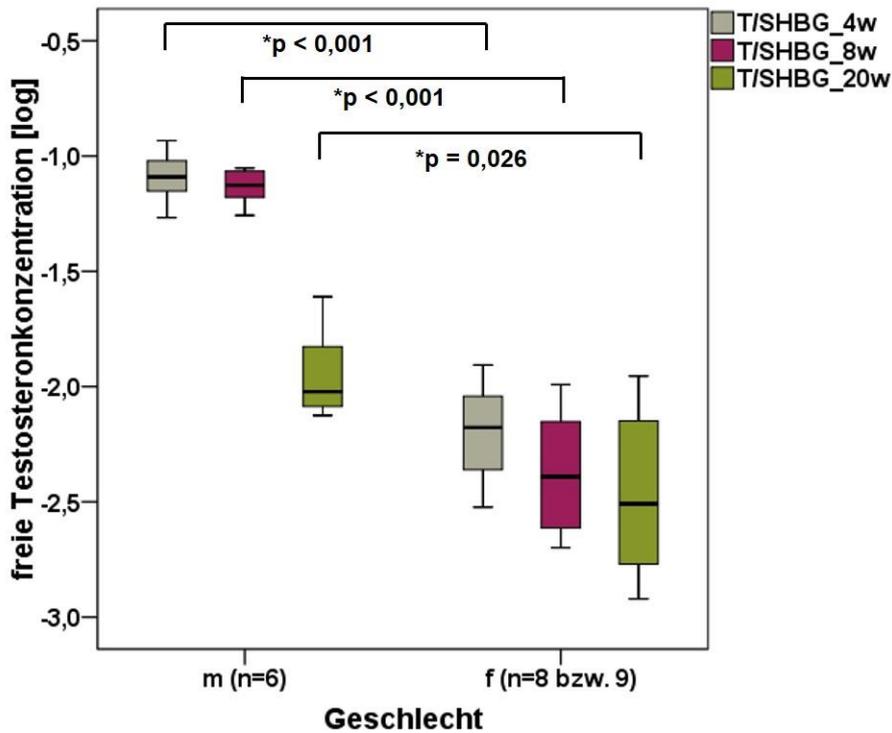


Abbildung 16: Boxplots des freien Testosteronkonzentrationsverlaufs:

3.2 Der Melody Complexity Index und der Anteil artikulatorischer Phänomene als Entwicklungsindikatoren des frühkindlichen Spracherwerbs

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung, inwieweit sich der Melody Complexity Index (MCI_20w) und der Anteil artikulatorischer Phänomene (ART) in Komfortlauten im Alter von fünf Lebensmonaten als Entwicklungsindikatoren eignen, dargestellt. Hierfür wurden die Variablen MCI_20w und ART deskriptiv untersucht und anschließend mit dem bereits etablierten Prognosemarker MCI_2mo (WERMKE ET AL. 2007; siehe Kapitel 1.3) korreliert.

3.2.1 Deskriptive Statistik des Melody Complexity Index und des Anteils artikulatorischer Phänomene

Die kindgemittelten Ergebnisse der individuellen Melodiekomplexität der ersten beiden und des fünften Lebensmonats sowie der artikulatorischen Leistung zeigt Tabelle 17. Während der Anteil artikulatorischer Phänomene (ART) sowie der MCI der Komfortlaute im Alter von zwanzig Lebenswochen (MCI_20w) von der Autorin der vorliegenden Arbeit selbst ermittelt wurde, lag der MCI der Schreilaute der beiden ersten Lebensmonate (MCI_2mo) bereits am ZVES vor (WERMKE ET AL. 2014). Dabei war die Berechnung der Variablen MCI_2mo für vier Probanden (HC, GE, GP und HI) nicht möglich, da von diesen keine spontan erzeugten Weinflaute im Untersuchungszeitraum der ersten beiden Lebensmonate aufgezeichnet werden konnten.

ERGEBNISSE

Tabelle 17: *Darstellung der Melody Complexity Indices der ersten beiden Lebensmonate (MCI_2mo) und des fünften Lebensmonats (MCI_20w) sowie des Anteils artikulatorischer Phänomene (ART).*

Code	Geschlecht	MCI_2mo	MCI_20w	ART
FN	m	0,519	0,600	0,4058
GC	m	0,557	0,540	0,4643
GF	m	0,694	0,532	0,5000
GU	m	0,422	0,811	0,3929
HA	m	0,577	0,739	0,4247
HC	m	mv	0,527	0,5085
HH	m	0,452	0,603	0,3803
FQ	f	mv	0,206	0,3521
GD	f	0,630	0,588	0,3500
GE	f	mv	0,740	0,6863
GP	f	mv	0,659	0,5106
GS	f	0,634	0,583	0,4792
HB	f	0,576	0,759	0,6066
HD	f	0,775	0,867	0,5735
HE	f	0,761	0,643	0,5357
HI	f	mv	0,524	0,4186

Anmerkung: *Fehlende Werte wurden mit missing value („mv“) gekennzeichnet.*

Die MCI-Werte lagen für 87,5 Prozent der Probanden (Ausnahme: GU und FQ) für beide Untersuchungszeiträume oberhalb der kritischen Grenze von 0,45.

Die deskriptiven Analysen der Variablen MCI_2mo, MCI_20w und ART finden sich in Tabelle 18. Vom ersten (2mo) zum zweiten Erhebungstermin (20w) stieg der MCI-Mittelwert für die Gesamtgruppe und die Untergruppe der Jungen leicht an. Im Geschlechtervergleich lag der Mittelwert der Variablen MCI_2mo und ART für die weibliche Untergruppe höher als für die männliche. Die Mittelwerte der Variablen MCI_20w waren für beide Untergruppen nahezu identisch. Im t-Test für unabhängige Stichproben wurde der Geschlechterunterschied für keine der untersuchten Variablen statistisch signifikant ($p_{\text{MCI}_2\text{mo}} = 0,106$; $p_{\text{MCI}_20\text{w}} = 0,971$; $p_{\text{ART}} = 0,206$).

ERGEBNISSE

Tabelle 18: *Deskriptive Statistik der Melody Complexity Indices und des Anteils artikulatorischer Phänomene.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten							
Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
MCI_2mo _g	11	0,591	0,120	0,577	0,422	0,775	0,680
MCI_2mo _m	6	0,537	0,097	0,538	0,422	0,694	0,817
MCI_2mo _f	5	0,655	0,122	0,634	0,475	0,775	0,426
MCI_20w _g	16	0,620	0,153	0,602	0,206	0,867	0,112
MCI_20w _m	7	0,622	0,111	0,600	0,527	0,811	0,086
MCI_20w _f	9	0,619	0,187	0,643	0,206	0,867	0,282
ART _g	16	0,474	0,095	0,472	0,35	0,686	0,528
ART _m	7	0,440	0,052	0,425	0,38	0,509	0,363
ART _f	9	0,501	0,114	0,511	0,35	0,686	0,809

Eine weibliche Probandin (FQ) zeigte sich bezüglich der Variablen MCI_20w als Ausreißer (siehe Abbildung 17).

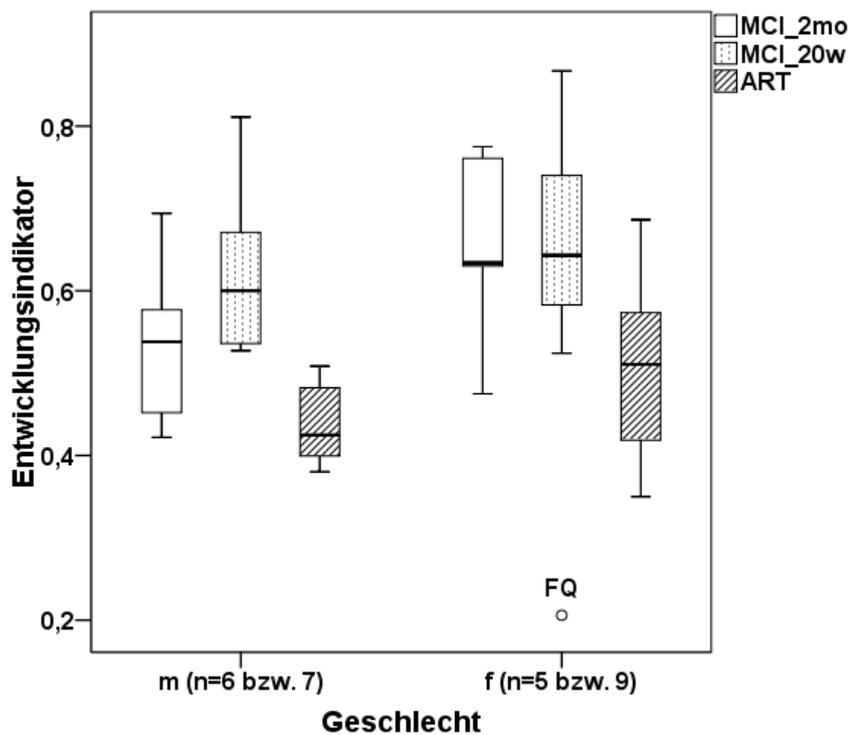


Abbildung 17: *Boxplots der Melody Complexity Indices sowie des Anteils artikulatorischer Phänomene.*

3.2.2 Der Zusammenhang melodischer Leistungen im Alter von zwei und fünf Lebensmonaten

Abbildung 18 zeigt das Streu-Punkt-Diagramm der Variablen MCI_2mo und MCI_20w. Eine Probandin (HD) erbrachte sowohl im Alter von zwei als auch fünf Monaten überdurchschnittliche vorsprachliche Leistungen und wurde als Ausreißer gewertet (ZRE= 1,78; SDF= 2,05). Der Proband GU, der während der ersten beiden Lebensmonate einen MCI_2mo-Wert unterhalb der kritischen Grenze von 0,45 aufwies, konnte sich bezüglich des MCI_20w-Werts deutlich verbessern. Die Berechnung des Regressionskoeffizienten ergab einen sehr schwach negativen, statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen MCI_2mo und MCI_20w ($\beta = -0,043$; $t(10) = -0,129$; $p = 0,9$).

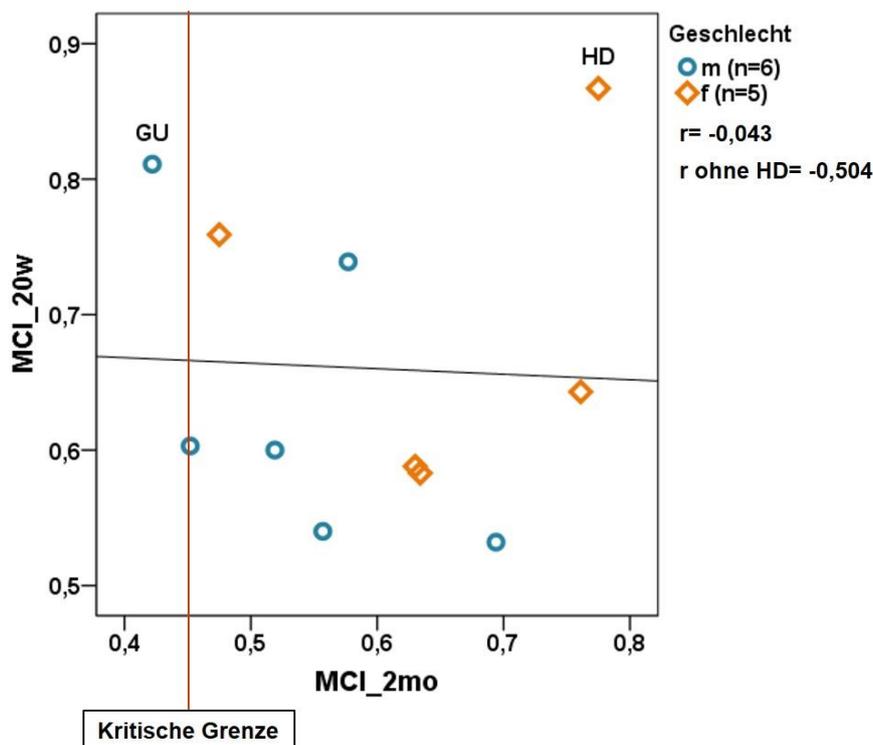


Abbildung 18: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Variablen MCI_2mo und MCI_20w.

Eine erneute Berechnung unter Ausschluss des Ausreißers HD, führte zu einem deutlichen Anstieg des Regressionskoeffizienten ($\beta = -0,504$; $t(9) = -1,652$; $p = 0,137$). Trotzdem wurde der Zusammenhang zwischen den Variablen MCI_2mo und MCI_20w statistisch nicht signifikant.

ERGEBNISSE

Der statistische Zusammenhang zwischen den Variablen MCI_2mo und ART ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt. Der zugehörige Regressionskoeffizient stellte sich zunächst als statistisch nicht signifikant dar ($\beta = 0,442$; $t(10) = 1,476$; $p = 0,174$).

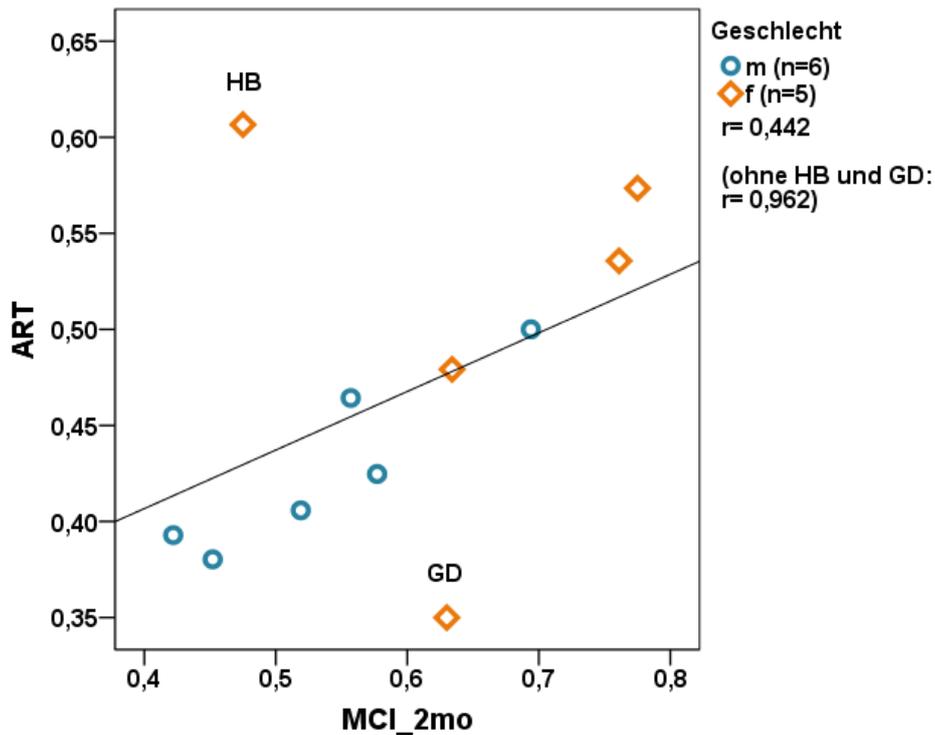


Abbildung 19: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Variablen MCI_2mo und ART.

Es folgte die erneute Berechnung unter Ausschluss der Ausreißer HB (ZRE= 2,25; SDF= 2,01) und GD (nach Ausschluss von Kind HB: ZRE= -2,46; SDF= 2,14). Der lineare Regressionskoeffizient stieg an und wurde hochsignifikant ($\beta = 0,962$; $t(10) = 9,364$; $p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Variablen MCI_2mo und MCI_20w tendenziell in negativem Zusammenhang, die Variablen MCI_2mo und ART tendenziell in positivem Zusammenhang zu stehen scheinen.

3.3 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Sexualhormonkonzentrationen der „Minipubertät“ und dem artikulatorischen Entwicklungsstand in Komfortlauten im Alter von fünf Lebensmonaten

Das folgende Kapitel fasst die Ergebnisse der linearen und multiplen Regressionsanalysen für die Untersuchungsgröße ART zusammen. Zunächst erfolgte die Untersuchung auf bivariate Zusammenhänge mit den Östradiolvariablen, anschließend auf bivariate Zusammenhänge mit den Testosteronvariablen. Signifikante Zusammenhänge flossen in multiple hierarchische Regressionsanalysen zur Identifikation möglicher Prädiktoren des artikulatorischen Entwicklungsstands unter Berücksichtigung weiterer Cofaktoren ein.

3.3.1 Anwendung linearer Regressionsanalysen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postnatalen Östradiolkonzentrationen und artikulatorischen Leistungen im Alter von fünf Lebensmonaten

Aufgrund der eingangs berichteten (siehe Kapitel 1.2.2.2c), starken Assoziation zwischen der freien Östradiolkonzentration (E2/SHBG_4w) und der Melodiekomplexität (MCI_2mo) in Schreilauten (WERMKE ET AL. (2014) lag im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein besonderes Interesse auf dem potenziellen, vorschulischen Einfluss postnataler Östradiolkonzentrationen. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen mit den Östradiolvariablen E2/SHBG_4w, E2/SHBG_8w und E2/SHBG_20w als Regressoren und der Variablen ART als Regressanden zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: *Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die freien Östradiolkonzentrationen und den Anteil artikulatorischer Phänomene.*

Unabhängige Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,790	4,828	<0,001*
E2/SHBG_8w	-0,070	-0,262	0,798
E2/SHBG_20w	-0,081	-0,304	0,766

* Der Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

Die freie Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen (E2/SHBG_4w) korreliert hochsignifikant mit dem Anteil artikulatorischer Phänomene im Alter von

ERGEBNISSE

zwanzig Wochen. Abbildung 20 stellt dieses Ergebnis graphisch dar. Die Abweichung von der Regressionsgeraden unterscheidet sich geschlechtsspezifisch ($R^2_m = 0,726$; $R^2_f = 0,646$).

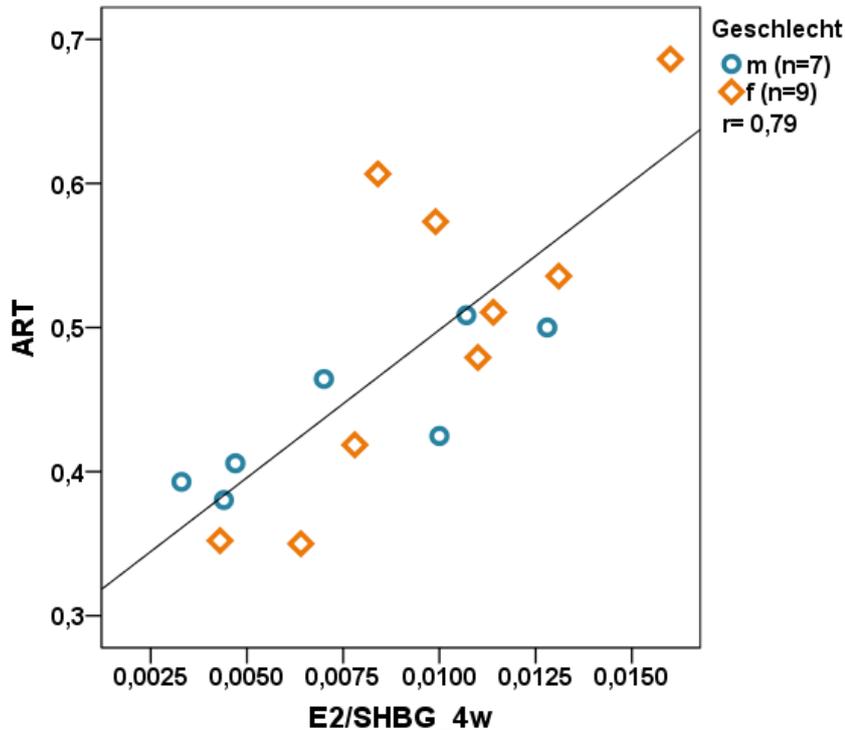


Abbildung 20: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der freien Östradiolkonzentration im Alter von vier Lebenswochen (E2/SHBG_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).

Da die Variable E2/SHBG_4w als Proxy der freien Östradiolkonzentration aus den beiden Variablen E2_4w und SHBG_4w berechnet wurde, stellte sich die Frage, ob der in Abbildung 20 beobachtete Zusammenhang tatsächlich auf der Östradiolkonzentration beruht oder durch den Einfluss von SHBG bedingt ist. Ein Vergleich des Streu-Punkt-Diagramms der Variablen E2_4w und ART (Abbildung 21) mit dem Streu-Punkt-Diagramm der Variablen SHBG_4w und ART (Abbildung 22) zeigt eine hohe Korrelation zwischen den Variablen E2_4w und ART ($\beta = 0,752$; $t(15) = 4,275$; $p = 0,001$), nicht jedoch zwischen den Variablen SHBG_4w und ART ($\beta = -0,336$; $t(15) = -1,334$; $p = 0,204$). Der beobachtete Zusammenhang zwischen den Variablen E2/SHBG_4w und ART ist somit überwiegend dem Einfluss der Östradiolkonzentration zuzuschreiben.

ERGEBNISSE

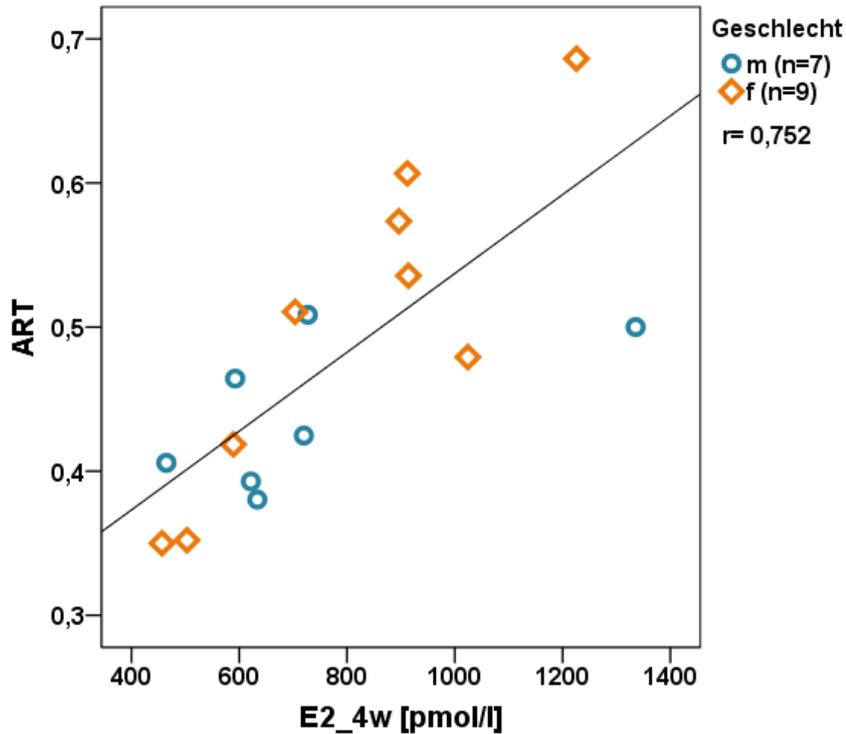


Abbildung 21: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen (E2_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).

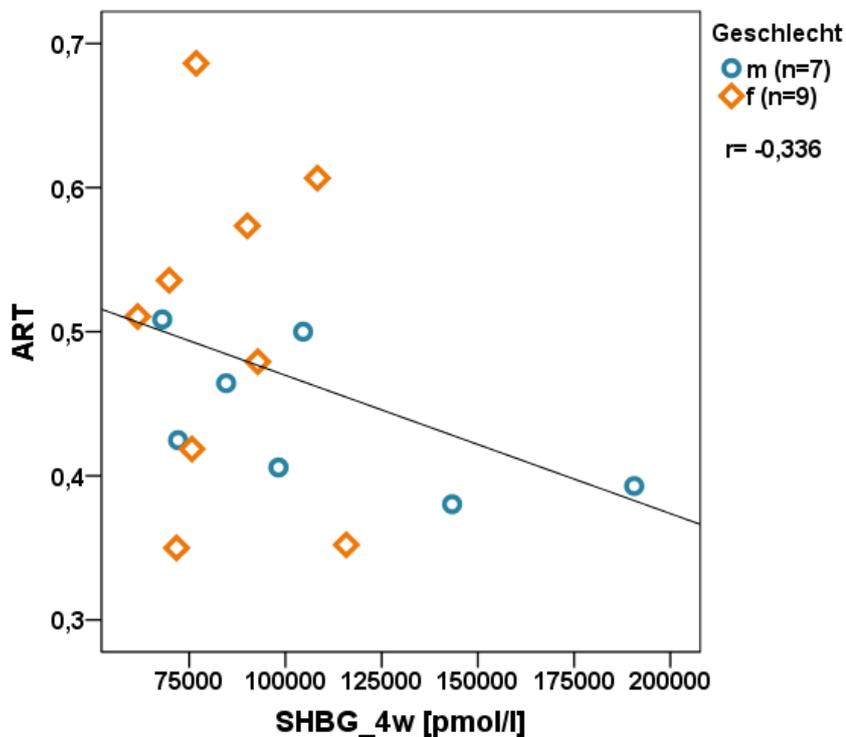


Abbildung 22: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der SHBG-Konzentration im Alter von vier Wochen (SHBG_4w) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).

3.3.2 Anwendung linearer Regressionsanalysen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postnatalen Testosteronkonzentrationen und artikulatorischen Leistungen im Alter von fünf Lebensmonaten

Das folgende Kapitel beschreibt die Ergebnisse der Untersuchung des potenziellen Einflusses Testosterons auf den artikulatorischen Entwicklungsstand der Säuglinge. Die Untersuchung erfolgte mit den hinreichend normalverteilten, logarithmierten freien Testosteronkonzentrationen im Alter von vier, acht und zwanzig Lebenswochen als Regressoren sowie der Variablen ART als Regressand. Streu-Punkt-Diagramme dienten der Illustrierung relevanter Ergebnisse. Tabelle 20 fasst die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen zusammen.

Tabelle 20: *Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die logarithmierten Testosteronvariablen und den Anteil artikulatorischer Phänomene.*

Unabhängige Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
log(T/SHBG_4w)	-0,331	-1,134	0,279
log(T/SHBG_8w)	-0,409	-1,553	0,146
log(T/SHBG_20w)	-0,633	-2,945	0,011*

* Der Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

Die Testosteronvariable log(T/SHBG_20w), die den Anteil freien Testosterons im Alter von zwanzig Wochen ausdrückt, zeigt einen signifikanten, linearen Zusammenhang zur Variablen ART. Das Streu-Punkt-Diagramm in Abbildung 23 demonstriert diesen negativen Zusammenhang. Die männlichen Probanden weichen stärker von der Regressionsgeraden ab als die weiblichen ($R^2_m = 0,158$; $R^2_f = 0,416$).

ERGEBNISSE

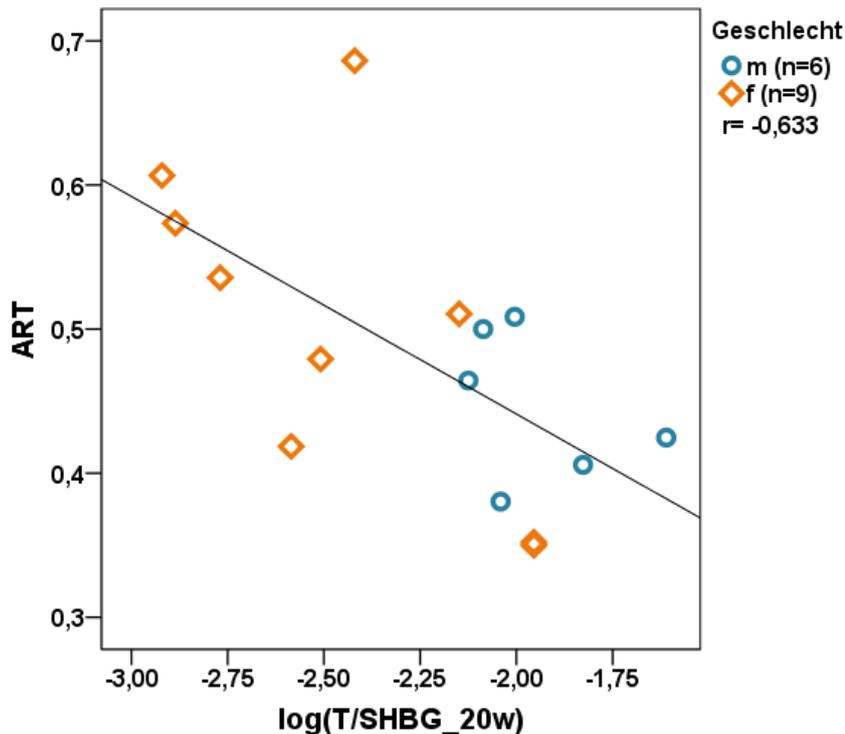


Abbildung 23: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der logarithmierten freien Testosteronkonzentration im Alter von zwanzig Wochen ($\log(T/SHBG_{20w})$) und dem Anteil artikulatorischer Phänomene (ART).

3.3.3 Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren des artikulatorischen Entwicklungsstands

In Kapitel 3.2.2, Kapitel 3.3.1 und Kapitel 3.3.2 zeigten sich Korrelationen der artikulatorischen Leistung (ART) mit mehr als nur einer Variablen. Daher wurde zusätzlich eine multiple hierarchische Regressionsanalyse durchgeführt. Zu den Modellprämissen der multiplen Regressionsanalyse zählen u.a. die Linearität der untersuchten Größen, das Vorliegen von Homoskedastizität sowie die Abwesenheit von Autokorrelation oder Multikollinearität. So war beispielsweise eine gleichzeitige Aufnahme der stark positiv korrelierten Variablen E2/SHBG_4w und MCI_2mo ($\beta = 0,804$; $t(10) = 4,054$; $p = 0,003$) (WERMKE ET AL. 2014) in das Regressionsmodell methodisch nicht sinnvoll.

Nach Überprüfung der Modellbedingungen wurden zwei Regressionsmodelle formuliert und mittels der Aufnahmemethode „Vorwärts“ getestet. Die dabei berücksichtigten Größen sind in Tabelle 21 aufgeführt. Neben dem Geschlecht

ERGEBNISSE

und den hormonassoziierten Variablen ging der Kopfumfang im Alter von zwanzig Lebenswochen als Schätzwert des Gehirnvolumens (siehe Kapitel 2.1) in die Analyse ein.

Tabelle 21: *Untersuchungsansätze der multiplen hierarchischen Regressionsanalysen für den Anteil artikulatorischer Phänomene.*

Regressionsmodell	Untersuchten Variablen
Modell 1	Geschlecht, E2_4w, E2_20w, logT_4w, logT_20w, SHBG_4w, SHBG_20w, Kopfumfang_20w
Modell 2	Geschlecht, E2/SHBG_4w, E2/SHBG_20w, logT/SHBG_4w, logT/SHBG_20w, Kopfumfang_20w

Beide Modelle nahmen jeweils im ersten Schritt die Östradiolvariablen E2_4w bzw. E2/SHBG_4w auf und bestätigten den signifikanten Zusammenhang zwischen der Östradiolkonzentration im ersten Lebensmonat und der artikulatorischen Leistung im fünften Lebensmonat. Modell zwei nahm im zweiten Schritt zusätzlich die Variable log(T/SHBG_20w) auf (siehe Tabelle 22). Die Ergebnisse bestätigten sich bei Berechnung der Modelle mittels der Methode „Rückwärts“.

Tabelle 22: *Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für den Anteil artikulatorischer Phänomene.*

Modell	Aufgenommene Variablen	Ausgeschlossene Variablen	R des Gesamtmodells	p-Wert	Durbin Watson
1	E2_4w	Geschlecht E2_20w logT_4w logT_20w SHBG_4w SHBG_20w Kopfumfang_20w	0,752	0,002	2,702
2	E2/SHBG_4w log(T/SHBG_20w)	Geschlecht E2/SHBG_20w log(T/SHBG_4w) Kopfumfang_20w	0,876	<0,001	2,322

Das Modell mit der besseren Vorhersagekraft, Modell zwei, ist in Tabelle 23 detailliert dargestellt.

ERGEBNISSE

Tabelle 23: *Übersicht des zweistufigen multiplen hierarchischen Regressionsmodells zwei für den Anteil artikulatorischer Phänomene.*

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T-Wert	Signifikanz
		B	Standardfehler	β		
2a	(Konstante)	0,293	0,044		6,723	<0,001
	E2/SHBG_4w	20,517	4,590	0,790	4,470	0,001
2b	(Konstante)	0,110	0,079		1,387	0,193
	E2/SHBG_4w	16,821	4,026	0,648	4,178	0,002
	log(T/SHBG_20w)	-0,096	0,037	-0,405	-2,608	0,024

Anmerkung: B = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient. Durbin-Watson Statistik: $D=2,322$; Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der standardisierten Residuen: $p=0,502$.

Insgesamt bestätigten sich die Ergebnisse der bivariaten, linearen Regressionsanalysen im Rahmen der multiplen, hierarchischen Regressionsanalyse. Die Östradiolkonzentration im Alter von vier Wochen (sowohl die Gesamtkonzentration als auch der freie Anteil) und die freie Testosteronkonzentration waren signifikante Prädiktoren der artikulatorischen Leistung im Alter von fünf Lebensmonaten. Eine gleichzeitige Aufnahme der beiden Variablen E2/SHBG_4w und log(T/SHBG_20w) lieferte die beste Schätzung für die Variable ART.

3.4 Untersuchung phonatorischer Kenngrößen

Wie in Kapitel 2.2.5 erläutert, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit phonatorische Kenngrößen (F_{MAX} , F_{MIN} , F_{MEAN} , $QF_{MAXFMIN}$ und Lautlänge) quantitativ erhoben. Tabelle 24 stellt diese pro Kind gemittelt dar.

Tabelle 24: Übersicht der pro Kind gemittelten phonatorischen Kenngrößen.

Code	Ge- schlecht	F_{MAX} [Hz]	F_{MIN} [Hz]	F_{MEAN} [Hz]	$QF_{MAXFMIN}$ [Halbtöne]	Lautlänge [ms]
FN	m	401	246	335	9,29	1009
GC	m	409	272	357	5,83	639
GF	m	422	234	331	7,92	1105
GU	m	733	210	385	10,27	1928
HA	m	791	337	557	10,65	878
HC	m	458	231	364	10,84	1422
HH	m	440	254	357	11,83	944
FQ	f	352	255	323	10,27	774
GD	f	508	289	380	21,44	1290
GE	f	424	236	342	15,30	1680
GP	f	923	492	697	14,72	1263
GS	f	611	334	442	13,25	1054
HB	f	435	200	339	12,34	1880
HD	f	496	259	374	8,03	1689
HE	f	512	336	409	10,46	1171
HI	f	516	273	391	11,29	1126

Nachfolgend werden zunächst die deskriptiven Statistiken der phonatorischen Kenngrößen für die Gesamtgruppe sowie die Untergruppen „männliche/weibliche Probanden“ berichtet. Anschließend erfolgt die Darstellung der Anwendung linearer Regressionsanalysen zur Identifikation potenzieller Zusammenhänge zwischen diesen Größen und den Hormonvariablen. Das Vorgehen der Analysen entspricht dem, in Zusammenhang mit dieser Dissertationsschrift von der Autorin vorliegender Arbeit veröffentlichten Fachartikel „Fundamental Frequency of Crying in Two-month-old Boys and Girls: Do Sex Hormones During Mini-puberty Mediate Differences?“ (BORYSIK ET AL. 2016), der sich auf die Untersuchung der Variablen F_{MEAN} und $QF_{MAXFMIN}$ fokussierte.

3.4.1 Deskriptive Statistiken der phonatorischen Kenngrößen

3.4.1.1 Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz

Die deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) gemittelt über die Kinder ist in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}).

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [Hz]	Standardabweichung [Hz]	Median [Hz]	Minimum [Hz]	Maximum [Hz]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
F_{MAXg}	16	527	159	477	352	923	0,006
F_{MAXm}	7	522	166	440	401	791	0,007
F_{MAXf}	9	531	164	508	352	923	0,019

Der Medianwert der Variablen F_{MAX} lag für die weibliche Probandengruppe deutlich höher als für die männliche. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p= 0,536$). Der F_{MAX} -Wert einer weiblichen Probandin (GP) erwies sich als Ausreißer (siehe Abbildung 24).

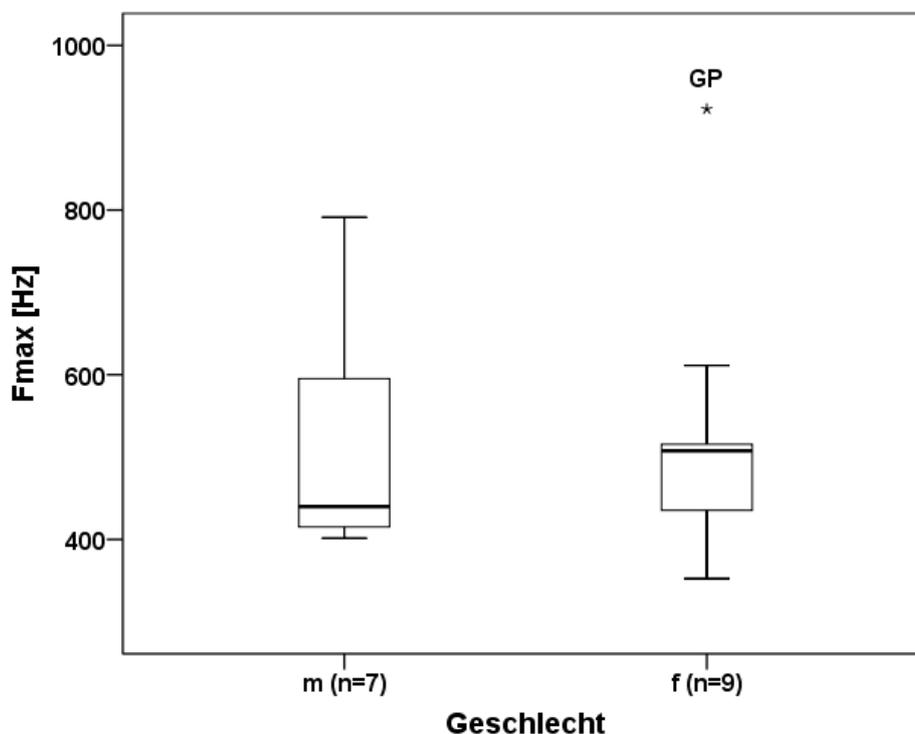


Abbildung 24: Boxplots der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) nach Geschlecht.

Säuglinge durchlaufen während der ersten zwanzig Lebensmonate wiederholt Phasen der Regression bzw. Reorganisation (siehe Kapitel 2.2.5). Dies trifft prinzipiell auch für die hier untersuchten Säuglinge zu. Bei vier Probanden konnte diese Phase in der zwanzigsten Lebenswoche beobachtet werden: GP, GS, GU und HA. Diese vier Probanden zeigten eine überdurchschnittlich hohe maximale Grundfrequenz (siehe Tabelle 24).

Das Gesamtkollektiv wurde zur Untersuchung der maximalen Grundfrequenz F_{MAX} zusätzlich basierend auf dem Kriterium „Regressionsphase“ in die zwei Untergruppen „Regressionsphase ja“ und „Regressionsphase nein“ unterteilt. Für die zugehörige deskriptive Statistik siehe Tabelle 26.

Tabelle 26: *Deskriptive Statistik der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) für die beiden Untergruppen „Regressionsphase ja/nein“.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Gruppe	n	Mittelwert [Hz]	Standardabweichung [Hz]	Median [Hz]	Minimum [Hz]	Maximum [Hz]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
Regressionsphase ja	4	765	129	762	611	923	0,989
Regressionsphase nein	12	448	51	438	352	516	0,407

ERGEBNISSE

Der arithmetische Mittelwert unterscheidet sich für beide Untergruppen hochsignifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p < 0,001$, siehe Boxplot in Abbildung 25).

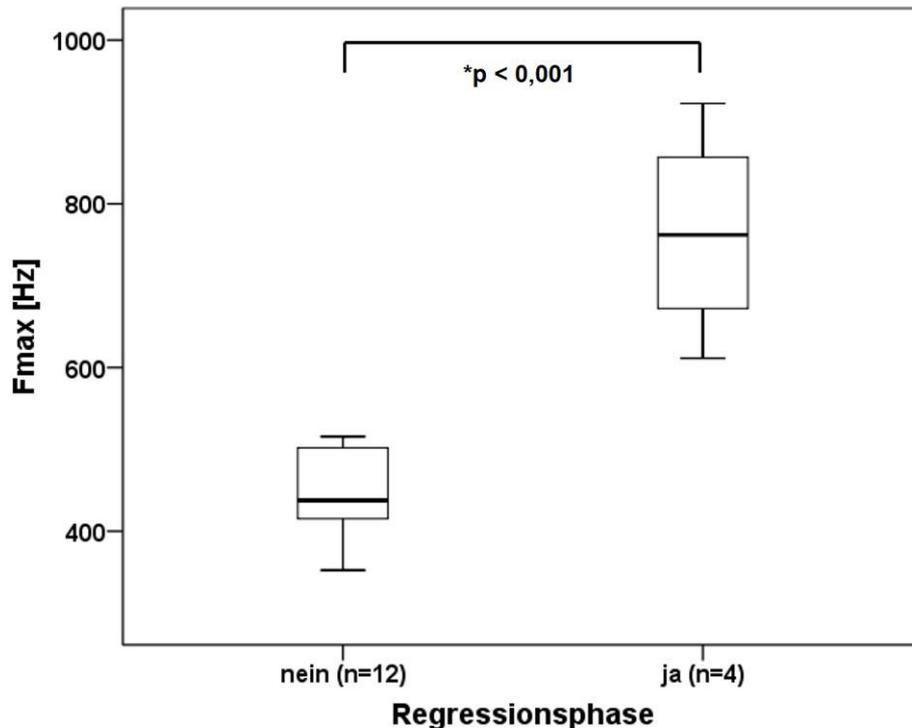


Abbildung 25: Boxplots der maximalen Grundfrequenz (F_{MAX}) nach dem Kriterium Regressionsphase.
* Der Gruppenunterschied ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anzeichen der Regressionsphase und der „Minipubertät“ wurde nicht beobachtet. Die Östradiol- und Testosteronkonzentrationen unterschieden sich für die beiden Untergruppen „Regressionsphase ja“ und „Regressionsphase nein“ im Mittel zu keinem Messzeitpunkt signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p(E2/SHBG_{20w}) = 0,766$, $p(T/SHBG_{20w}) = 0,551$; Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p(E2/SHBG_{4w}) = 0,862$; $p(E2/SHBG_{8w}) = 0,316$; $p(T/SHBG_{4w}) = 0,555$; $p(T/SHBG_{8w}) = 0,456$; siehe auch Abbildung 26 und Abbildung 27). Tabelle 27 und Tabelle 28 zeigen die zugehörige deskriptive Statistik.

ERGEBNISSE

Tabelle 27: *Deskriptive Statistik der freien Östradiol- und Testosteronkonzentrationen der Untergruppe „Regressionsphase nein“.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_4w	12	0,0088	0,0038	0,0081	0,0043	0,0160	0,480
E2/SHBG_20w	12	0,0019	0,0012	0,0017	0,0005	0,0040	0,095
T/SHBG_20w	12	0,0069	0,0046	0,0079	0,0149	0,0012	0,245

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_8w	12	0,0050	0,0034	0,0038	0,0020	0,0135	0,005
T/SHBG_4w	11	0,0401	0,0420	0,0116	0,0030	0,1166	0,018
T/SHBG_8w	11	0,0347	0,0365	0,0070	0,0886	0,0020	0,005

Tabelle 28: *Deskriptive Statistik der freien Östradiol- und Testosteronkonzentrationen der Untergruppe „Regressionsphase ja“.*

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_8w	4	0,0064	0,0024	0,0070	0,0032	0,0083	0,312
E2/SHBG_20w	4	0,0021	0,0016	0,0019	0,0007	0,0040	0,286
T/SHBG_4w	3	0,0383	0,0495	0,0124	0,0071	0,0953	0,102
T/SHBG_8w	3	0,0344	0,0447	0,0102	0,0071	0,0860	0,066
T/SHBG_20w	3	0,0116	0,0114	0,0071	0,0031	0,0245	0,337

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
E2/SHBG_4w	4	0,0089	0,0040	0,0105	0,0033	0,0114	0,048

Zwei Probanden innerhalb der Gruppe „Regressionsphase nein“ (HE und GD) zeigen sich als Ausreißer bezüglich der Variablen E2/SHBG_8w (siehe Abbildung 26).

ERGEBNISSE

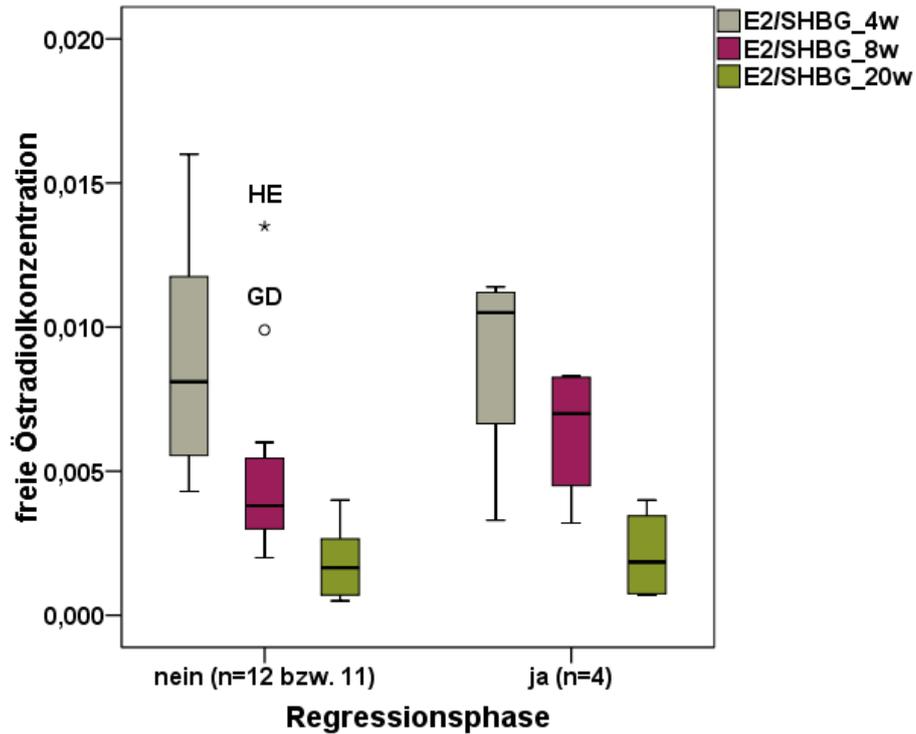


Abbildung 26: *Boxplots des freien Östradiolkonzentrationsverlaufs nach dem Kriterium Regressionsphase.*

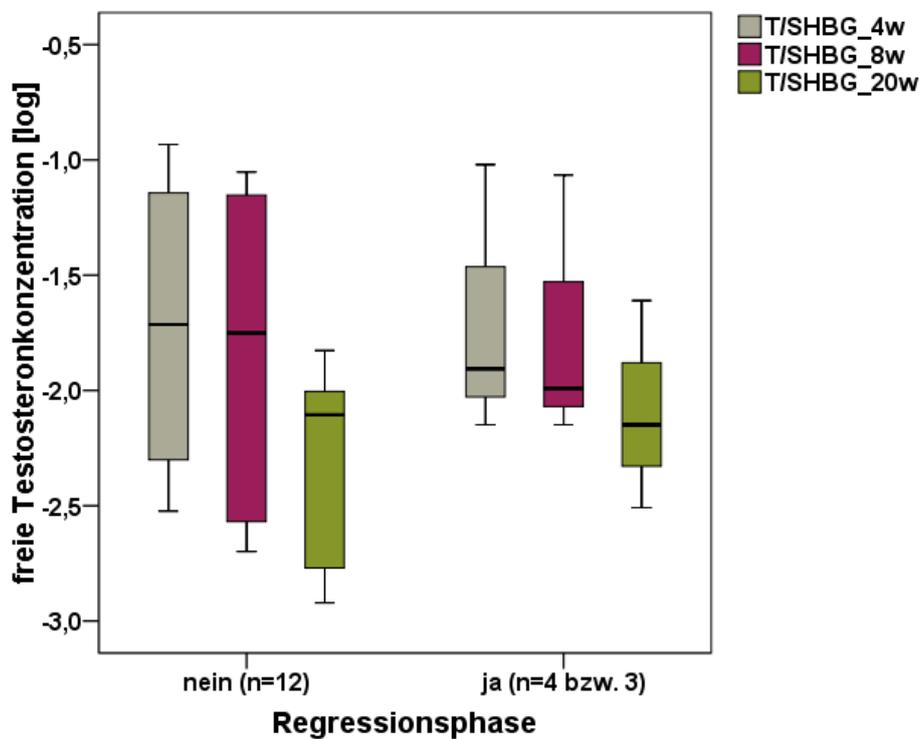


Abbildung 27: *Boxplots des freien Testosteronkonzentrationsverlaufs nach dem Kriterium Regressionsphase.*

3.4.1.2 Deskriptive Statistik der minimalen Grundfrequenz

Die deskriptive Statistik der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) über die Kinder gemittelt zeigt Tabelle 29.

Tabelle 29: Deskriptive Statistik der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}).

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [Hz]	Standardabweichung [Hz]	Median [Hz]	Minimum [Hz]	Maximum [Hz]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
F_{MINm}	7	255	41	246	210	337	0,233
F_{MINf}	9	297	85	273	200	492	0,091

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [Hz]	Standardabweichung [Hz]	Median [Hz]	Minimum [Hz]	Maximum [Hz]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
F_{MINg}	16	279	71	257	200	492	0,004

Der Mittelwert der minimalen Grundfrequenz lag für die Gruppe der weiblichen Probanden ca. 43 Hz höher als für die männlichen Probanden. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p= 0,248$).

ERGEBNISSE

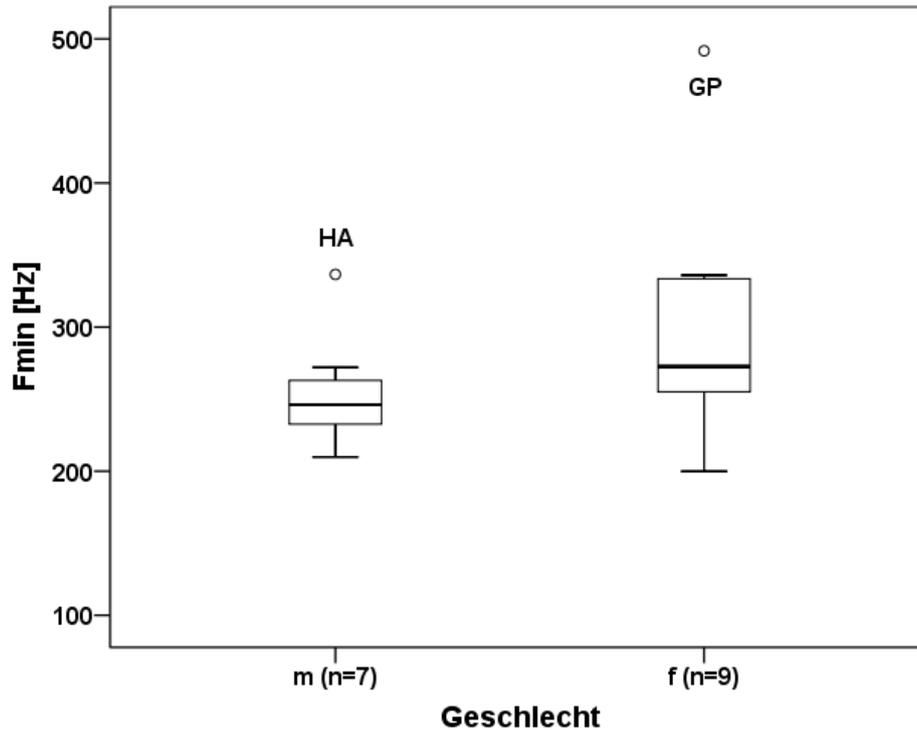


Abbildung 28: Boxplots der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) nach Geschlecht.

Ein männlicher Proband (HA) und eine weibliche Probandin (GP) imponierten als Ausreißer bezüglich der Variablen F_{MIN} (siehe Abbildung 28).

3.4.1.3 Deskriptive Statistik der mittleren Grundfrequenz

Für die deskriptive Statistik der mittleren Grundfrequenz (F_{MEAN}) über die Kinder gemittelt siehe Tabelle 30.

Tabelle 30: Deskriptive Statistik der mittleren Grundfrequenz (F_{MEAN}).

Nicht hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [Hz]	Standardabweichung [Hz]	Median [Hz]	Minimum [Hz]	Maximum [Hz]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
F_{MEANg}	16	399	98	369	323	697	<0,001
F_{MEANm}	7	384	78	357	331	557	0,001
F_{MEANf}	9	411	114	380	323	697	0,001

ERGEBNISSE

Der Medianwert der männlichen Gruppe war um ca. 23 Hz niedriger als der der weiblichen Gruppe (siehe Boxplots in Abbildung 29). Dieser Unterschied erwies sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch nicht signifikant ($p= 0,47$). Beide Gruppen enthielten einen extremen Ausreißer (HA und GP).

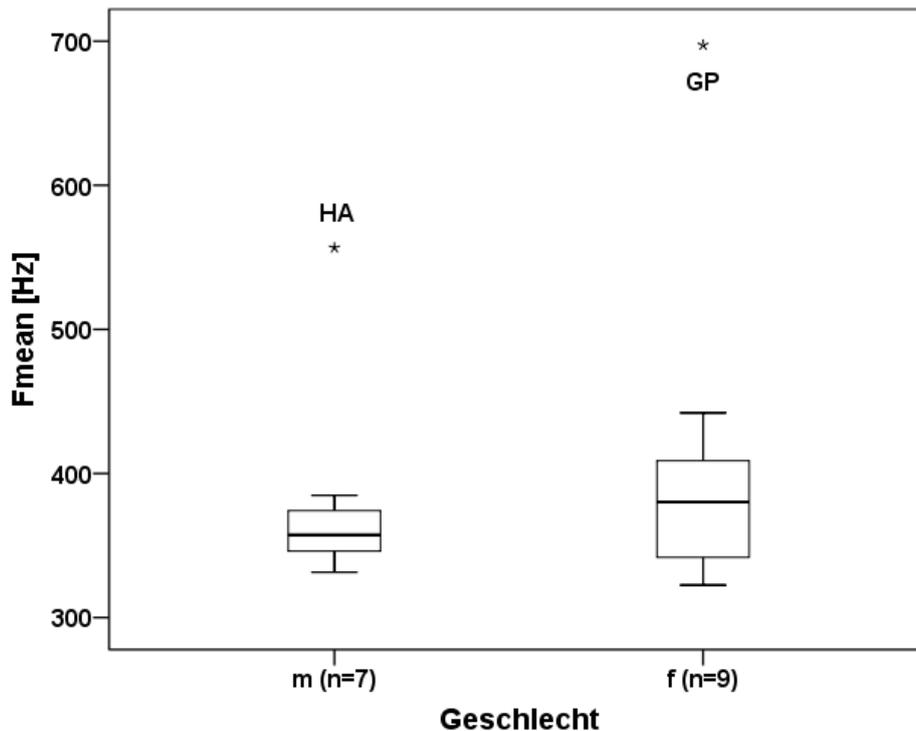


Abbildung 29: Boxplots der mittleren Grundfrequenz (F_{MEAN}) nach Geschlecht.

3.4.1.4 Deskriptive Statistik des relativen Frequenzhubs

Tabelle 31 gibt die deskriptive Analyse des relativen Frequenzhubs ($QF_{MAX}F_{MIN}$) über die Kinder gemittelt wieder. Im Mittel entsprach der relative Frequenzhub der weiblichen Probandengruppe ungefähr dem musikalischen Intervall einer Septime, der der männlichen Probandengruppe ungefähr einer Oktave. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p= 0,271$).

ERGEBNISSE

Tabelle 31: Deskriptive Statistik des relativen Frequenzhubs ($QF_{MAX}F_{MIN}$).

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
$QF_{MAX}F_{MINg}$	16	11,48	3,60	10,74	5,83	21,44	0,102
$QF_{MAX}F_{MINm}$	7	12,64	4,59	10,84	7,92	21,44	0,306
$QF_{MAX}F_{MINf}$	9	10,58	2,54	10,65	5,83	14,72	0,800

Ein männlicher Proband (GU) und zwei weibliche Probanden (HB und FQ) stellten sich als Ausreißer bezüglich der Variablen $QF_{MAX}F_{MIN}$ dar (siehe Abbildung 30).

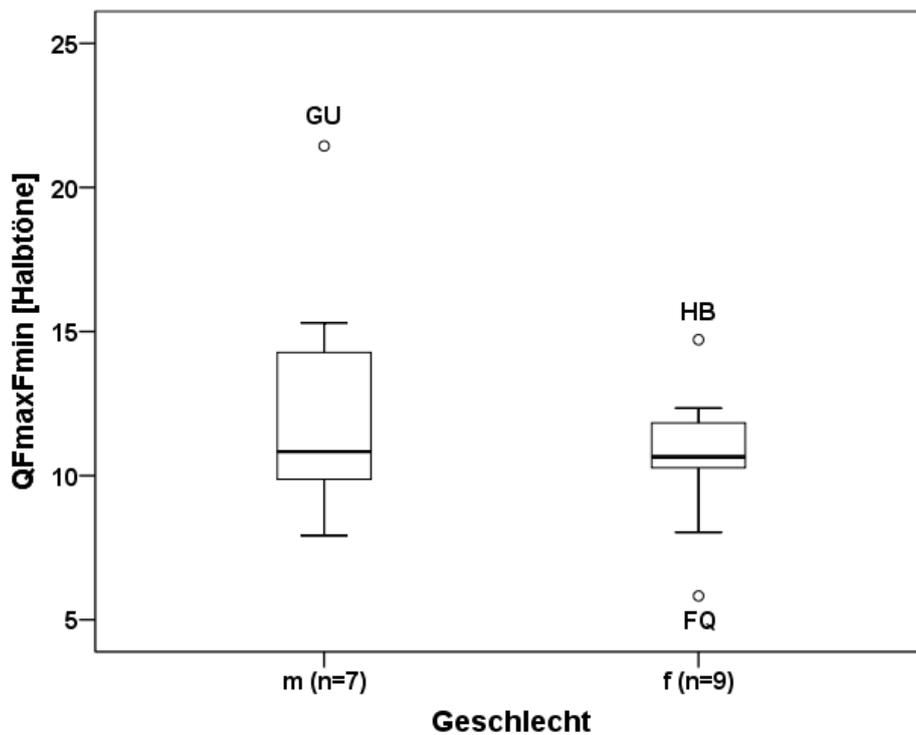


Abbildung 30: Boxplots des relativen Frequenzhubs ($QF_{MAX}F_{MIN}$) nach Geschlecht.

3.4.1.5 Deskriptive Statistik zur Lautlängenanalyse

Für die deskriptive Statistik der Lautlänge gemittelt für die Kinder siehe Tabelle 32.

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der Lautlänge.

Hinreichend normalverteilte Messdaten

Variable	n	Mittelwert [ms]	Standardabweichung [ms]	Median [ms]	Minimum [ms]	Maximum [ms]	p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests
Lautlänge _g	16	1241	386	1149	639	1928	0,477
Lautlänge _m	7	1132	424	1009	639	1928	0,409
Lautlänge _f	9	1325	356	1263	774	1880	0,640

Die mittlere Lautlänge der Komfortlaute der weiblichen Probanden war um 193 ms länger als die der männlichen Probanden. Dieser Geschlechterunterschied wurde statistisch nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,338$). Ein männlicher Proband (GU) stellte sich bezüglich der Variablen Lautlänge als Ausreißer dar (siehe Abbildung 31).

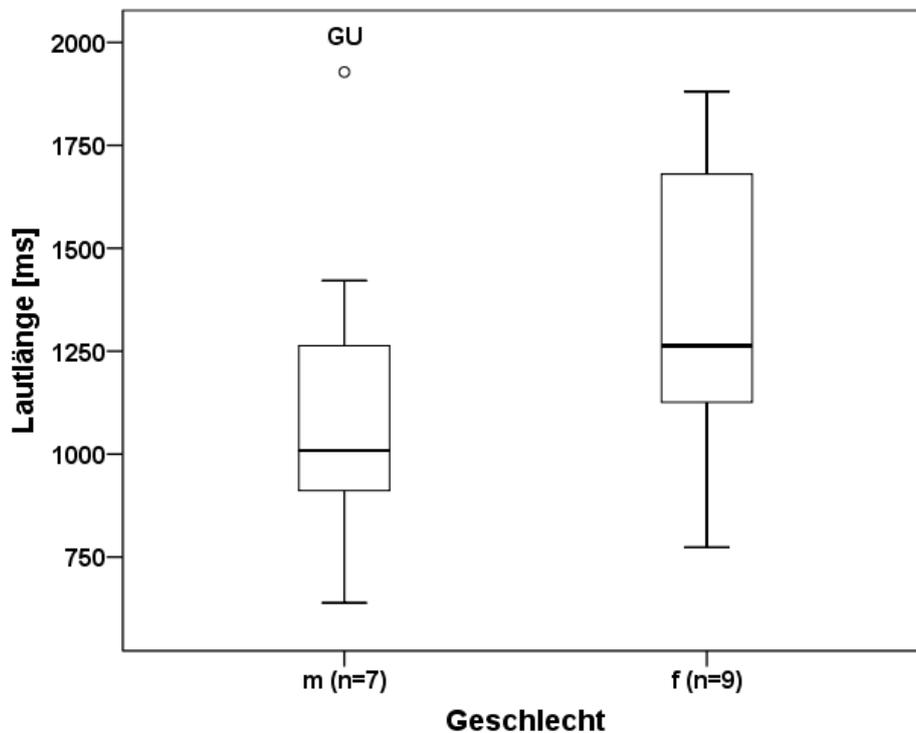


Abbildung 31: Boxplots der Lautlänge nach Geschlecht.

3.4.2 Lineare Regressionsanalysen der phonatorischen Kenngrößen

Das folgende Kapitel widmet sich der Identifikation möglicher Zusammenhänge zwischen hormonellen Variablen (freie Östradiol- und Testosteronkonzentrationen) und phonatorischen Kenngrößen (F_{MAX} , F_{MIN} , F_{MEAN} , $QF_{MAX}F_{MIN}$ und Lautlänge). Mittels linearen Regressionsanalysen und Streu-Punkt-Diagrammen wurden potenzielle Zusammenhänge zunächst bivariat untersucht. Wurden Zusammenhänge statistisch signifikant, erfolgte die Anwendung der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Überprüfung der Stabilität dieses Ergebnisses.

3.4.2.1 Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die maximale Grundfrequenz

Tabelle 33 fasst das Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die Variable F_{MAX} zusammen. Der standardisierte Regressionskoeffizient β wurde für keine der untersuchten Größen statistisch signifikant.

Tabelle 33: *Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).*

Prädiktor für F_{MAX}	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,114	0,429	0,675
E2/SHBG_8w	0,344	1,369	0,193
E2/SHBG_20w	0,201	0,766	0,456
log(T/SHBG_4w)	-0,049	-0,169	0,869
log(T/SHBG_8w)	-0,008	-0,028	0,978
log(T/SHBG_20w)	0,137	0,497	0,627

Basierend auf dem Ergebnis in Kapitel 3.4.1.1 erfolgte eine Aufteilung der Gesamtgruppe in die beiden Untergruppen „Regressionsphase nein“ und „Regressionsphase ja“. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen für diese beiden Untergruppen zeigen Tabelle 34 und Tabelle 35.

ERGEBNISSE

Tabelle 34: *Ergebnis der linearen Regressionsanalysen der Untergruppe „Regressionsphase nein“ für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).*

Prädiktor für F_{MAX}	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,275	0,904	0,387
E2/SHBG_8w	0,559	2,130	0,059
E2/SHBG_20w	0,299	0,990	0,345
log(T/SHBG_4w)	-0,439	-1,464	0,177
log(T/SHBG_8w)	-0,449	-1,506	0,166
log(T/SHBG_20w)	-0,502	-1,837	0,096

Tabelle 35: *Ergebnis der linearen Regressionsanalyse der Untergruppe „Regressionsphase ja“ für die maximale Grundfrequenz (F_{MAX}).*

Prädiktor für F_{MAX}	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,191	0,275	0,809
E2/SHBG_8w	0,247	0,360	0,753
E2/SHBG_20w	0,298	0,442	0,702
log(T/SHBG_4w)	0,291	0,304	0,812
log(T/SHBG_8w)	0,222	0,228	0,857
log(T/SHBG_20w)	0,479	0,545	0,682

Der standardisierte Regressionskoeffizient wurde für keine der untersuchten Variablen statistisch signifikant.

3.4.2.2 Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die minimale Grundfrequenz

Die minimale Grundfrequenz F_{MIN} steht den linearen Regressionsanalysen zufolge mit der Variablen E2/SHBG_20w in statistisch signifikantem Zusammenhang (siehe Tabelle 36).

ERGEBNISSE

Tabelle 36: Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die minimale Grundfrequenz (F_{MIN}).

Prädiktor für F_{MIN}	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,295	1,157	0,267
E2/SHBG_8w	0,427	1,768	0,099
E2/SHBG_20w	0,642	3,131	0,007*
log(T/SHBG_4w)	-0,163	-0,572	0,578
log(T/SHBG_8w)	-0,072	-0,251	0,806
log(T/SHBG_20w)	0,118	0,427	0,676

* Der Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

Das zugehörige Streu-Punkt-Diagramm zeigt Abbildung 32. Eine weibliche Probandin (GP) fällt durch ihre überdurchschnittlich hohe minimale Grundfrequenz auf (vergleiche auch Kapitel 3.4.1.2).

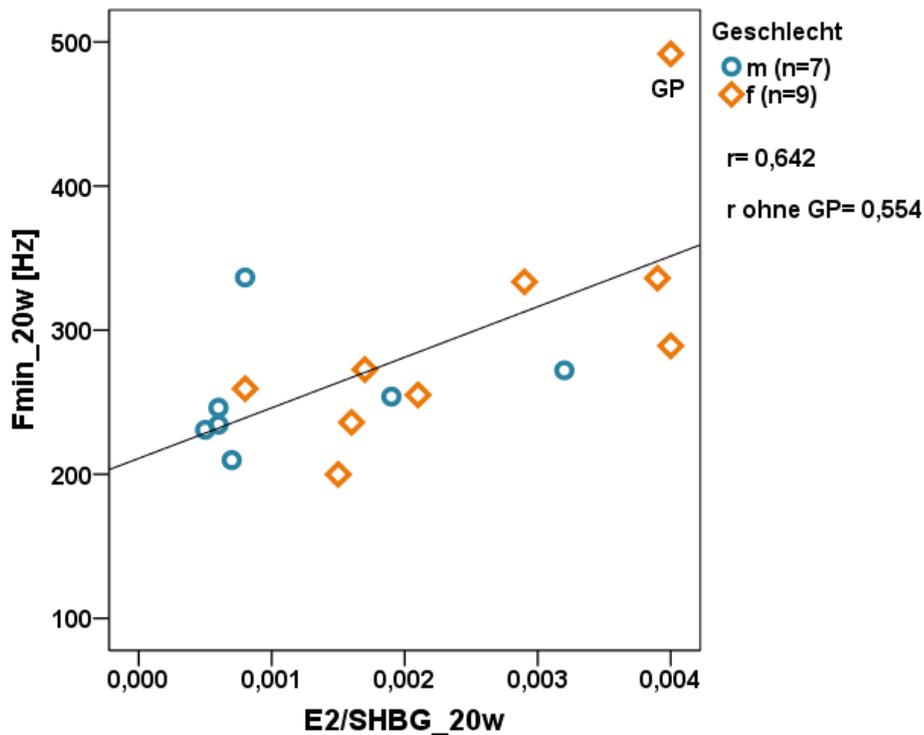


Abbildung 32: Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) und der Variablen E2/SHBG_20w.

Die Deviation von der Regressionsgeraden weicht für beide Geschlechter deutlich voneinander ab ($R^2_m = 0,055$; $R^2_f = 0,517$).

3.4.2.3 Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren der minimalen Grundfrequenz

Die Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse diente der Identifikation möglicher Prädiktoren der minimalen Grundfrequenz. Unter Berücksichtigung weiterer Cofaktoren erfolgte die Formulierung zweier Prädiktorenmodelle entsprechend der in Kapitel 3.3.3 geschilderten Vorgehensweise zunächst für die freien Hormonkonzentrationen, anschließend für die insgesamt gemessenen Hormonkonzentrationen (Aufnahmemethode: Vorwärts, siehe Tabelle 37). Neben den Hormonvariablen flossen das Geschlecht sowie anthropometrische Daten (Brustumfang und Kopfumfang im Alter von zwanzig Lebenswochen) in das Modell ein.

Tabelle 37: *Untersuchungsansätze der multiplen hierarchischen Regressionsanalysen für die minimale Grundfrequenz.*

Regressionsmodell	Untersuchten Variablen
Modell 1	Geschlecht, E2/SHBG_20w, log(T/SHBG_20w), Brustumfang_20w, Kopfumfang_20w
Modell 2	Geschlecht, E2_20w, log(T_20w), SHBG_20w, Brustumfang_20w, Kopfumfang_20w

Modell 1 nahm in einem Schritt die Variable E2/SHBG_20w auf (siehe Tabelle 38). Modell 2 nahm in zwei Schritten zunächst die Variable Brustumfang_20w, anschließend die Variable E2_20w auf. Die Ergebnisse der Modelle bestätigten sich beim Kontrolltest mittels der Methode „Rückwärts“.

ERGEBNISSE

Tabelle 38: *Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die minimale Grundfrequenz.*

Modell	Aufgenommene Variablen	Ausgeschlossene Variablen	R des Gesamtmodells	p-Wert	Durbin-Watson
1	E2/SHBG__20w	Geschlecht log(T/SHBG_20w) Brustumfang_20w Kopfumfang_20w	0,642	0,013	1,907
2	Brustumfang_20w E2_20w	Geschlecht log(T_20w) Kopfumfang_20w SHBG_20w	0,738	0,013	1,643

Anmerkung: Dargestellt sind die eingegebenen Variablen, die ausgeschlossenen Variablen, die Regressionskoeffizienten R für die Gesamtmodelle, die Signifikanzen der Modelle und die zugehörigen Durbin-Watson-Statistiken.

Die Östradiolkonzentration im Alter von zwanzig Lebenswochen stellte sich basierend auf den Ergebnissen der multiplen hierarchischen Regressionsanalysen als robuster Prädiktor der minimalen Grundfrequenz dar. Dabei spielte es keine Rolle ob die insgesamt gemessene Östradiolkonzentration (E2_20w) oder der Proxy für die freie Östradiolkonzentration (E2/SHBG_20w) in das Modell einging. Der Cofaktor Brustumfang_20w trug im zweiten Modell zu einer Verbesserung der Vorhersagekraft bei. Abbildung 33 zeigt den positiven Zusammenhang zwischen der Variablen Brustumfang_20w und der minimalen Grundfrequenz F_{MIN} .

ERGEBNISSE

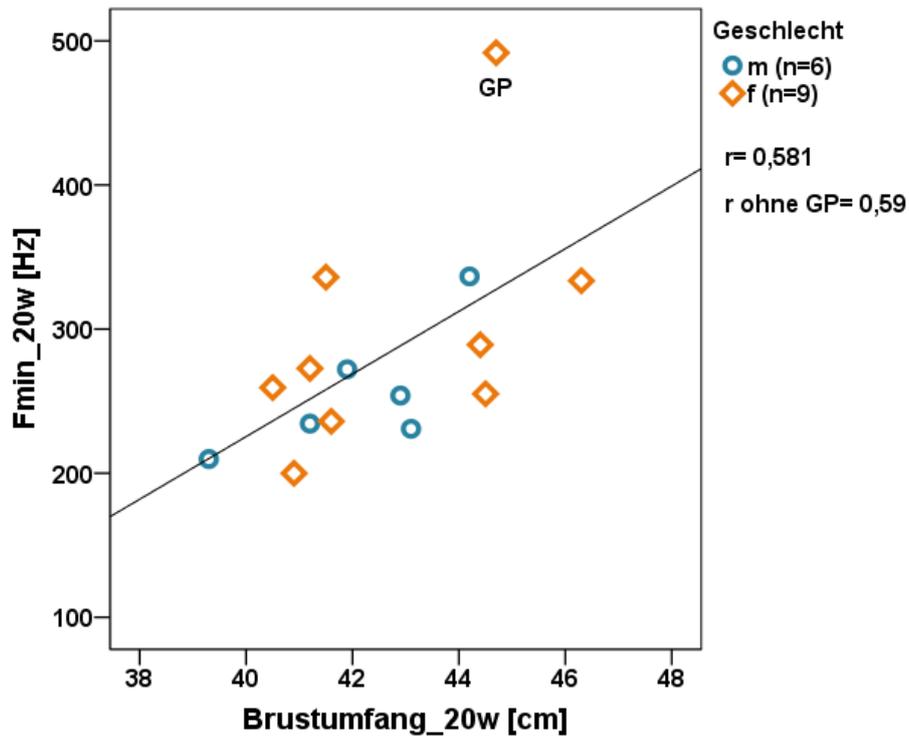


Abbildung 33: Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der minimalen Grundfrequenz (F_{MIN}) und der Variablen Brustumfang_20w.

3.4.2.4 Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die mittlere Grundfrequenz

Das Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die mittlere Grundfrequenz (F_{MEAN}) ist in Tabelle 39 dargestellt. Keine der untersuchten Variablen stand in statistisch signifikantem Zusammenhang mit der Variablen F_{MEAN} .

Tabelle 39: Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die mittlere Grundfrequenz (F_{MEAN}).

Prädiktor für F_{mean}	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,251	0,968	0,349
E2/SHBG_8w	0,293	1,148	0,270
E2/SHBG_20w	0,378	1,527	0,149
log(T/SHBG_4w)	-0,041	-0,142	0,890
log(T/SHBG_8w)	0,007	0,025	0,981
log(T/SHBG_20w)	0,167	0,612	0,551

3.4.2.5 Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf den relativen Frequenzhub

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen für den relativen Frequenzhub zeigt Tabelle 40. Keine der untersuchten Variablen stand in statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem relativen Frequenzhub.

Tabelle 40: *Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für den relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$).*

Prädiktor für $QF_{MAX}F_{MIN}$	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	-0,121	-0,456	0,656
E2/SHBG_8w	-0,003	-0,012	0,991
E2/SHBG_20w	-0,467	-1,975	0,068
log(T/SHBG_4w)	0,122	0,426	0,678
log(T/SHBG_8w)	0,043	0,150	0,883
log(T/SHBG_20w)	-0,090	-0,327	0,749

Tendenziell deutete sich ein Zusammenhang zwischen der Variablen E2/SHBG_20w und dem relativen Frequenzhub $QF_{MAX}F_{MIN}$ an (siehe Abbildung 34), der sich als statistisch nicht signifikant erwies.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Untersuchung des Einflusses der „Minipubertät“ auf den relativen Frequenzhub in Schreilauten der ersten beiden Lebensmonate ein signifikanter Zusammenhang zwischen der freien Östradiolkonzentration der ersten beiden Lebensmonate und der Variablen $QF_{MAX}F_{MIN}$ (siehe Abbildung 35). Für eine ausführliche Darstellung siehe BORYSIK ET AL. (2016).

ERGEBNISSE

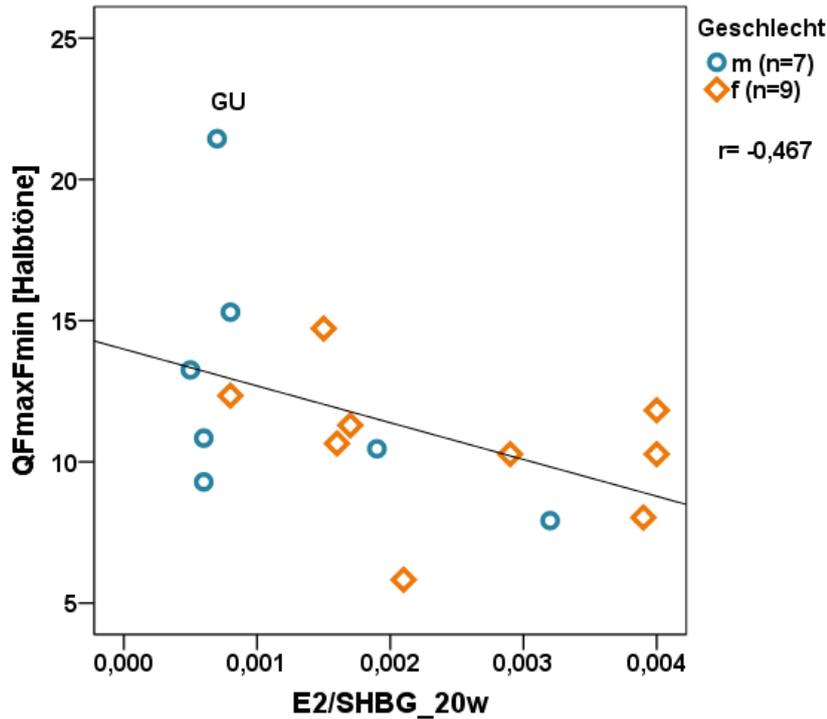


Abbildung 34: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$) und der Variablen $E2/SHBG_{20w}$.

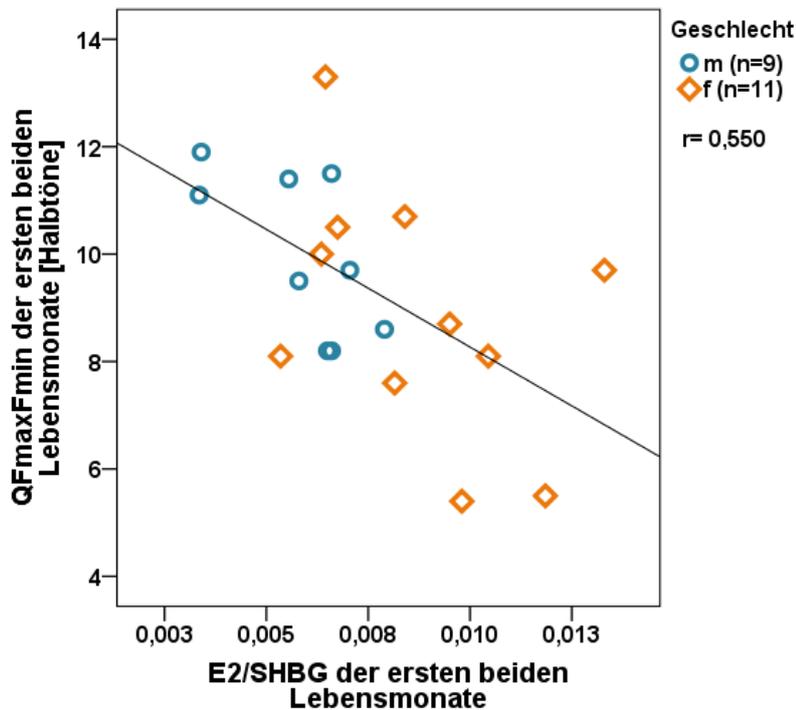


Abbildung 35: Streu-Punkt-Diagramm zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen dem relativen Frequenzhub ($QF_{MAX}F_{MIN}$) der ersten beiden Lebensmonate und der Variablen $E2/SHBG$ der ersten beiden Lebensmonate. Modifizierte Darstellung nach BORYSIK ET AL. (2016).

3.4.3 Untersuchung von potenziellen Einflussfaktoren auf die Lautlänge

Tabelle 41 fasst die Ergebnisse der Regressionsanalysen für die Lautlänge zusammen. Die Variablen $\log(T/SHBG_{8w})$ und $\log(T/SHBG_{20w})$ standen in statistisch signifikantem Zusammenhang mit der Lautlänge.

Tabelle 41: Ergebnis der linearen Regressionsanalysen für die Lautlänge.

Prädiktor für die Lautlänge	Standardisierter Regressionskoeffizient β	T-Wert	Signifikanz
E2/SHBG_4w	0,178	0,677	0,510
E2/SHBG_8w	0,109	0,410	0,688
E2/SHBG_20w	-0,282	-1,100	0,290
$\log(T/SHBG_{4w})$	-0,469	-1,840	0,091
$\log(T/SHBG_{8w})$	-0,543	-2,243	0,045*
$\log(T/SHBG_{20w})$	-0,626	-2,895	0,013*

* Der Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant.

Die zugehörigen Streu-Punkt-Diagramme (siehe Abbildung 36 und Abbildung 37) demonstrieren den negativen Zusammenhang zwischen den Variablen $\log(T/SHBG_{8w})$ und $\log(T/SHBG_{20w})$ und der Lautlänge. Die Deviation von der Regressionsgeraden weicht für beide Testosteronvariablen geschlechtsspezifisch deutlich voneinander ab ($\log(T/SHBG_{8w})$: $R^2_m = 0,057$; $R^2_f = 0,164$; $\log(T/SHBG_{20w})$: $R^2_m = 0,001$; $R^2_f = 0,347$).

ERGEBNISSE

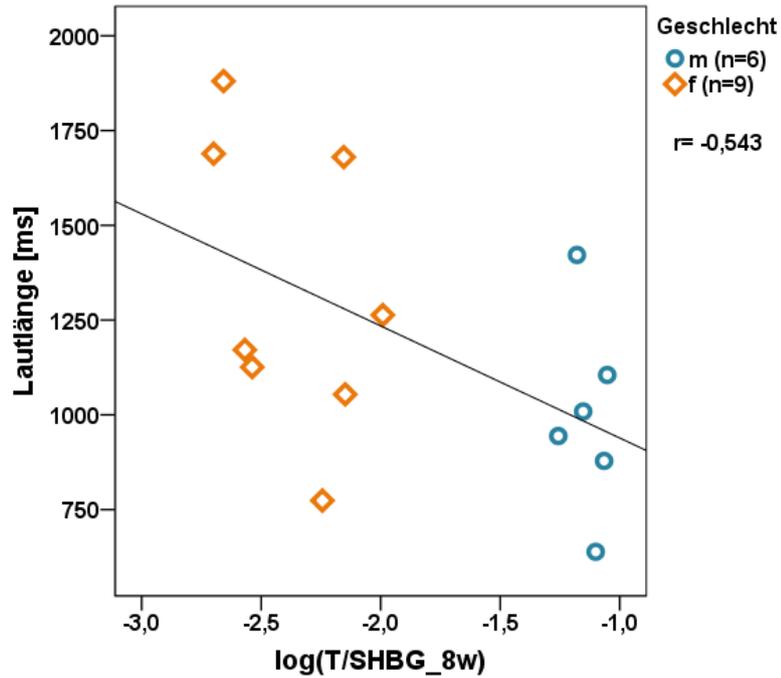


Abbildung 36: Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Lautlänge und der Variablen $\log(T/SHBG_{8w})$.

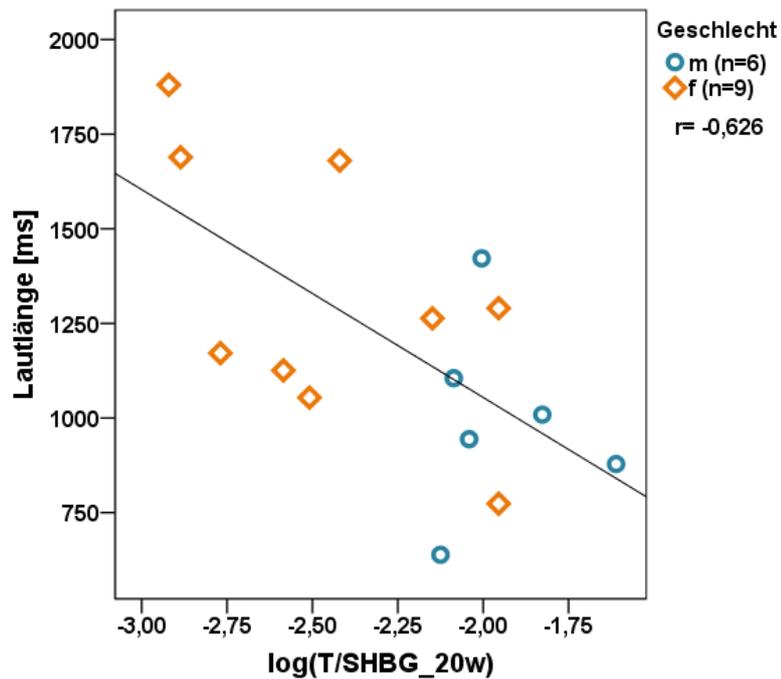


Abbildung 37: Streu-Punkt-Diagramme zur Darstellung des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Lautlänge und der Variablen $\log(T/SHBG_{20w})$.

3.4.3.1 Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren der Lautlänge

Unter Anwendung einer multiplen hierarchischen Regressionsanalyse wurde der prädiktive Wert der Variablen $\log(T/SHBG_{20w})$ getestet (Aufnahmemethode: Vorwärts, siehe Tabelle 40). Das Prädiktorenmodell beinhaltet neben den Hormonvariablen $E2/SHBG_{20w}$ und $\log(T/SHBG_{20w})$ das Geschlecht sowie anthropometrische Größen (vergleiche Kapitel 3.4.2.3).

Tabelle 42: *Untersuchungsansatz der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die Lautlänge.*

Regressionsmodell	Untersuchte Variablen
Modell 1	Geschlecht, $E2/SHBG_{20w}$, $\log(T/SHBG_{20w})$, Brustumfang_20w, Kopfumfang_20w

Die Variable $\log(T/SHBG_{20w})$ zeigte sich als robuster Prädiktor der Lautlänge (siehe Tabelle 43). Das Ergebnis bestätigte sich bei Berechnung mittels der Aufnahmemethode Rückwärts.

Tabelle 43: *Ergebnis der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse für die Lautlänge.*

Modell	Aufgenommene Variablen	Ausgeschlossene Variablen	R des Gesamtmodells	p-Wert	Durbin-Watson
1	$\log(T/SHBG_{20w})$	Geschlecht $E2/SHBG_{20w}$ Brustumfang_20w Kopfumfang_20w	-0,626	0,017	1,764

Anmerkung: Dargestellt sind die aufgenommene Variable, die ausgeschlossenen Variablen, der Regressionskoeffizient R für das Gesamtmodell, die Signifikanz des Modells und die zugehörigen Durbin-Watson-Statistik.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung des Einflusses der „Minipubertät“ auf die vorsprachliche Entwicklung im fünften Lebensmonat. Nachdem in einer Vorgängerstudie ein östrogenen Einfluss für Weinlaute im Alter von zwei Monaten gezeigt wurde (MAAGSAM 2009; WERMKE ET AL. 2014), sollte hier erstmals der Fokus auf der Analyse von Komfortlauten, produziert im Alter von zwanzig Lebenswochen, liegen. Die theoretischen Überlegungen, die den Leitfragen dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden bereits eingehend in Kapitel 1 erläutert. Durch den Pioniercharakter der vorliegenden Arbeit ließen sich die beschriebenen Ergebnisse nur eingeschränkt in die aktuelle Fachliteratur einordnen. Die nachfolgende Diskussion basiert überwiegend auf Überlegungen an Tiermodellen, Beobachtungen am adulten Organismus, post mortem Studien sowie Untersuchungen zu pränatalen Hormoneinflüssen. Die vorliegende Arbeit ist als explorative Pilotstudie zum postnatalen Hormoneinfluss auf die frühkindliche Sprachentwicklung zu werten und bedarf der Evaluation durch weiterführende Studien mit größerem Probandenkollektiv und spezifischeren Hormonkonzentrationsbestimmungen. Das Phänomen „Minipubertät“ rückt erst in neuerer Zeit, nach mehr als 35 Jahren, erneut in den Fokus des Forschungsinteresses. Dies begründet sich sowohl in inzwischen verfügbaren modernen Messverfahren als auch in umfangreichen, neuen Erkenntnissen aus Tiermodellen zur Bedeutung der Sexualhormonkonzentrationen für die Gehirnentwicklung (BOWERS ET AL. 2014; MCCARTHY 2008; MCCARTHY UND ARNOLD 2011).

4.1 Analyse der Hormonkonzentrationen

Die Hormonkonzentrationen im Serum der Probanden wurden mit Hilfe von Radioimmunoassays (RIA) bestimmt und geschlechtsabhängig verglichen. Sie waren deutlich höher als für die spätere Kindheit berichtet und erreichten zum Teil die Hormonwerte fertiler Erwachsener (BERGADA ET AL. 1999; BURGER ET AL. 1991). In weiten Teilen bestand Übereinstimmung zwischen den in Kapitel 3.1 dargestellten Hormonkonzentrationsverläufen der hier untersuchten Probanden und in der Literatur beschriebenen frühkindlichen Hormonkonzentrationsverläu-

fen (siehe Kapitel 1.1.1). Ein direkter Vergleich der Hormonmessungen mit Absolutwerten der Literatur z.B. in WINTER ET AL. (1976) oder FOREST ET AL. (1973) erwies sich durch die unterschiedliche Methodik als schwierig (siehe Kapitel 4.1.4).

4.1.1 Der Östradiolkonzentrationsverlauf

Erwartungsgemäß zeigte die weibliche Probandengruppe zu allen drei Messzeitpunkten höhere Östradiolkonzentrationen als die männliche. Dieser Unterschied wurde hier nur im fünften Lebensmonat signifikant. Mit Ausnahme eines Mädchens (GD) und eines Jungen (GU) hatten alle Studienteilnehmer ihren Östradiolpeak im ersten Lebensmonat. Für die männlichen Probanden entsprach dies den Angaben der Literatur (BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; WINTER ET AL. 1976). Für die weiblichen Probanden widersprach es der frühen Fachliteratur, die den Östradiolpeak im zweiten und dritten Lebensmonat erwarten ließ (BIDLINGMAIER UND KNORR 1978; WINTER ET AL. 1976). Dafür scheinen vor allem zwei Faktoren verantwortlich zu sein. Zum einen haben sich die Methodik und damit die Sensitivität der Hormonmessungen in den vergangenen 35 Jahren erheblich verbessert. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass der frühe postnatale Östradiolkonzentrationsverlauf von Mädchen inter-individuell sehr variabel ist (QUIGLEY 2002). Eine aktuelle Arbeit von KUIRI-HÄNNINEN ET AL. (2013), die Östradiolkonzentrationen im Urin mittels Massenspektrometrie ermittelte, beschreibt einen oszillierenden Konzentrationsverlauf zwischen dem ersten und sechsten Lebensmonat. Systematische Studien zur Etablierung robuster Östradiol-Referenzwerte für gesunde Säuglinge in den ersten fünf Lebensmonaten fehlen bisher.

4.1.2 Der Testosteronkonzentrationsverlauf

Verglich man das Testosteronprofil der männlichen Probanden der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen von WINTER ET AL. (1976) fand man den Höhepunkt der Testosteronkonzentrationen, in beiden Untersuchungen übereinstimmend, im zweiten Lebensmonat. Der daraufhin von WINTER ET AL. (1976) be-

schriebene rapide Abfall der Testosteronkonzentration bis zum fünften Lebensmonat wurde auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachtet. Für weibliche Säuglinge berichteten FOREST ET AL. (1973) und WINTER ET AL. (1976) zu allen Zeitpunkten niedrigere Testosteronkonzentrationen als für männliche Säuglinge. Sie beschrieben in den ersten 60 Lebenstagen einen kontinuierlichen Abfall der Testosteronkonzentration im weiblichen Organismus und beobachteten nach zwei Monaten präpubertale Testosteronspiegel. Dies entsprach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Insgesamt fügten sich die unter 3.1.2 dargestellten Entwicklungen der Testosteronkonzentration gut in den bisher vorliegenden wissenschaftlichen Kenntnisstand ein (BIDLINGMAIER ET AL. 1983; FOREST ET AL. 1974; WINTER ET AL. 1976).

4.1.3 Der Konzentrationsverlauf des Sexualhormon-bindenden Globulins

Die Konzentration von SHBG stieg in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zur späteren Kindheit und Pubertät (BELGOROSKY UND RIVAROLA 1986), mit dem Lebensalter an, während die Konzentrationen der Sexualhormone sanken. Die gemessenen SHBG-Konzentrationen stimmten weitgehend mit früheren Berichten überein. RONDE ET AL. (2005) dokumentierten beispielsweise bei Jungen im Alter von zweieinhalb Monaten eine mittlere SHBG-Konzentration von 118 nmol/l. BELGOROSKY UND RIVAROLA (1986) berichteten im Alter von drei Monaten SHBG-Konzentrationen über 100 nmol/l. In dem hier untersuchten Probandenkollektiv lag sie im Alter von zwei Monaten bei etwas über 100 nmol/l.

4.1.4 Methodenkritik

4.1.4.1 Analyse der hormonellen Serumspiegel mittels Radioimmunoassay

Zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen wurden, mangels zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verfügbarer massenspektrometrischer Verfahren, klassische Radioimmunoassays (RIAs) angewandt. Diese stehen für Hormonmessungen im Kindesalter in der Kritik, da RIAs bei geringen Hormonkonzentrationen häufig unpräzise Ergebnisse liefern (BAY ET AL. 2004; WANG ET

AL. 2004). Da die Säuglinge während der „Minipubertät“ jedoch vergleichsweise hohe Hormonkonzentrationen aufweisen, die teilweise Konzentrationswerte fertiler Erwachsener erreichen (BERGADA ET AL. 1999; BURGER ET AL. 1991), wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit von hinreichend präzisen Messergebnissen ausgegangen.

Ein weiterer Kritikpunkt lag in der methodenabhängigen Varianz der mittels RIA gemessenen Sexualhormonkonzentrationen von Labor zu Labor (MC SHANE ET AL. 1996; TOMLINSON ET AL. 2004). Neuere Studien verwenden deshalb die genauere Methode der Massenspektrometrie anstelle des RIA (KUIRI-HÄNNINEN ET AL. 2013). MC SHANE ET AL. (1996) und DORGAN ET AL. (2002) bestätigen jedoch, dass Messungen mittels RIA innerhalb eines Labors ausreichend reproduzierbare Ergebnisse liefern, um die Probanden innerhalb einer Studie miteinander vergleichen zu können. Für die vorliegende Arbeit erfolgten die Messungen der Hormonkonzentrationen aller Probanden über die drei Messzeitpunkte konstant mittels einer Methode innerhalb eines Labors (für Testosteron: Labor der Kinderklinik der Universität Kiel; für Östradiol und Sexualhormon-bindendes Globulin: Labor der Kinderklinik Berlin-Lichtenberg). Es bestanden somit für die Autorin der vorliegenden Arbeit keine Zweifel an der Zuverlässigkeit der hier verwendeten Hormondaten. Trotzdem sollten zukünftige Studien nur noch mit der moderneren Methode der Massenspektrometrie arbeiten.

4.1.4.2 Der Proxy für die bioaktiven Sexualhormonkonzentrationen

Die vorliegende Arbeit verwendete den 1982 von Carter postulierten Quotienten aus Östradiol- bzw. Testosterongesamtkonzentration und SHBG (CARTER ET AL. 1983) als Proxy der SHBG-ungebundenen, bioaktiven Fraktion zirkulierender Östradiol- bzw. Testosteronkonzentrationen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten der GLaD-Study (SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Der Quotient T/SHBG steht als Proxy für die bioaktive Testosteronkonzentration bei gemischtgeschlechtlichen Probandengruppen in der Kritik, da er für an Hirsutismus erkrankte Frauen und nicht für Männer entwickelt wurde (KAPOOR ET AL. 1993; VERMEULEN ET AL. 1999). Seine Anwendung setzt laut KAPOOR

ET AL. (1993) voraus, dass die Bindungskapazität SHBGs die Konzentration Testosterons bei weitem übersteigt. Da diese Voraussetzung in der vorliegenden Arbeit mit mittleren Testosteronkonzentrationen von beispielsweise 3360 pmol/l im ersten Lebensmonat und SHBG-Konzentrationen von 95250 pmol/l gegeben ist, ist der Quotient als vereinfachter Schätzwert im Rahmen der vorliegenden Arbeit akzeptabel.

Auch wenn sich die aktuelle Fachliteratur bislang auf keinen einheitlichen Proxy für die bioaktiven Sexualhormonkonzentrationen einigen konnte (FAIX 2013; VAN DEN BELD ET AL. 2000), sollten zukünftige Studien auf komplexere mathematische Modelle zur Bestimmung der freien oder nicht-SHBG gebundenen Hormonkonzentrationen, wie denen von MAZER (2009) oder SÖDERGARD ET AL. (1982), zurückgreifen. Alternativ käme die Messung der freien Hormonfraktion mittels Equilibrium-Dialyse in Frage (MAZER 2009; ROSNER 2015).

4.1.4.3 Problematik zirkadianer und zyklischer Hormonschwankungen

Sexualhormonspiegel variieren bei Erwachsenen sowohl tageszeit- als auch, bei Frauen, zyklusabhängig (BAO ET AL. 2003; DIVER ET AL. 2003; HAUSMANN UND GÜNTÜRKÜN 2000). Inwiefern tageszeitabhängige Hormonschwankungen im Säuglingsalter auftreten, wurde bislang nicht untersucht. Hinweise darauf, dass sich eine zirkadiane Rhythmik im ersten Lebensjahr ausbildet, geben Studien zur Entwicklung der Cortisolausschüttung. Cortisol ist ein Hormon der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die stark mit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse korreliert (BAO ET AL. 2004). In den ersten Lebenstagen weisen Neugeborene im Gegensatz zu Erwachsenen noch keine zirkadiane Cortisol-Rhythmik auf. Diese etabliert sich zwischen der zweiten Lebenswoche und dem neunten Lebensmonat (KIESS ET AL. 1995; PRICE ET AL. 1983; SANTIAGO ET AL. 1996; WEERTH ET AL. 2003). Die in der vorliegenden Arbeit berichteten Hormonkonzentrationen könnten somit bereits tageszeitabhängigen Schwankungen unterliegen. Durch die standardisierte Gewinnung der Blutproben zwischen neun und elf Uhr vormittags wurde versucht den Einfluss der Rhythmik zu minimieren.

4.2 Artikulatorische Leistungen im frühkindlichen Spracherwerb

4.2.1 Die Auftrittshäufigkeit artikulatorischer Phänomene als Prognosemarker des erreichten Sprachentwicklungsstands

Für das hier untersuchte Lebensalter von fünf Monaten war das Auftreten artikulatorischer Phänomene ein Marker für den erreichten Entwicklungsstand. Die Variable MCI_2mo korrelierte stark positiv mit der Variablen ART, nicht jedoch mit der Variablen MCI_20w. Die Melodiekomplexität, und somit der MCI-Wert, steigt zunächst mit dem Lebensalter an (WERMKE 2002; WERMKE UND MENDE 2011). Mit zunehmender Reifung der supralaryngealen Mechanismen entdeckt der Säugling seine artikulatorischen Fähigkeiten und produziert im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit neben einfacheren Komfortlauten bereits marginale Babbellaute (OLLER ET AL. 1999; OLLER ET AL. 2006). Mit Beginn der artikulatorischen Phase bleibt die Melodiekomplexität auf erreichtem Niveau bzw. fällt zugunsten der Artikulationsübungen sogar ab. Für komplexere Silbenartikulation werden zunächst lediglich einfache Melodiestrukturen verwendet, also einbögige Melodien. Dies verringert den MCI-Wert. Daher manifestierte sich ein Spracherwerbsfortschritt im Rahmen der vorliegenden Arbeit weniger in einer hohen Melodiekomplexität, sondern vielmehr in einem zunehmenden Auftreten artikulatorischer Phänomene. Die Variable ART stellte somit einen geeignete Kenngröße für den erreichten vorsprachlichen Entwicklungsstand dar.

Bei der Korrelation der beiden Variablen MCI_2mo und ART fielen die beiden Ausreißer GD und HB auf. Sie reflektieren zusätzliche genetische und/ oder exogene Einflussfaktoren im frühkindlichen Spracherwerbsprozess. Hierzu gibt es bisher kaum systematische Untersuchungen. Es ist allerdings bekannt, dass exogene Einflussfaktoren, wie soziale Schichtzugehörigkeit, in diesem Alter noch von untergeordneter Bedeutung sind (EILERS ET AL. 1993). Musikalische Einflüsse könnten sich jedoch bereits deutlich niederschlagen (ausführlich diskutiert in: DOKOU 2007).

4.2.2 Hormonelle Einflussfaktoren der artikulatorischen Leistung

Zentrales Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war die Entdeckung von Hinweisen darauf, dass die „Minipubertät“ die artikulatorische Entwicklung von Säuglingen zu beeinflussen scheint. Sowohl die freie als auch die gesamte Östradiolkonzentration im Alter von vier Lebenswochen stellten signifikante Prädiktoren des Anteils artikulatorischer Phänomene in Komfortlauten im Alter von zwanzig Lebenswochen dar. So zeigte sich, neben dem von WERMKE ET AL. (2014) und MAAGSAM (2009) postulierten, zeitgleichen Einfluss Östradiols auf vorsprachliche Leistungen im zweiten Lebensmonat, auch eine längerfristige Östradiolwirkung jenseits des akuten, „minipubertären“ Hormonpeaks. Dies liefert weitere Argumente für die Annahme eines organisatorischen Effekts des Östradiols im Gehirn, wie er von mehreren Autoren beschrieben wurde (für eine Übersicht siehe LUINE 2014). Sollte sich dieser in weiterführenden Studien bestätigen, wäre dies als Durchbruch in der Frühdiagnostik zu werten.

Insgesamt zeigte sich eine gemeinsame Wirkung der Sexualhormone Östradiol und Testosteron. Interessanterweise scheint der Haupteffekt Östradiols und Testosterons in Bezug auf die vorsprachliche Entwicklung zeitlich verschieden zu sein. Während Östradiol eine Langzeitwirkung zeigte, konnte ein Testosteroneffekt nur im Alter von zwanzig Lebenswochen beobachtet werden. Ein Zusammenspiel beider Hormone ist wahrscheinlich. Wie dies spezifisch zeitlich ineinandergreift ist bisher unklar, da keine Studien dazu beim Menschen vorliegen. JUNTTI ET AL. (2010) bieten einen ersten Lösungsansatz zu möglichen Interaktionen beider Hormoneffekte bei Mäusen. In einer ersten Phase führe Östradiol im Gehirn via Östrogenrezeptoren zu einer Maskulinisierung des Gehirns. Gleichzeitig trage es in dieser Phase zu einer Steigerung der Androgenrezeptor-Expression bei. In einer zweiten Phase entfalte Testosteron seine Wirkung am Androgenrezeptor. Beide Systeme seien untrennbar miteinander verbunden. HAMSON ET AL. (2010) fassen diese These treffend zusammen:

DISKUSSION

„So these two systems are not ships passing through the night, each making its contribution in isolation. Rather, they are acting on different regions, at different times in development, and each is regulating the effectiveness of the other“ (HAMSON ET AL. 2010, S. 168).

Postulierte unterschiedliche Wirkzeitpunkte Östradiols und Testosterons begründen sich somit möglicherweise in der zeitlich versetzten Expression ihrer Rezeptoren im Gehirn. Östradiol wirkt überwiegend als Transkriptionsfaktor über den klassischen Östrogen Rezeptor (ER), für den die zwei Subtypen ER α und ER β beschrieben sind (MCCARTHY 2008). TORAN-ALLERAND ET AL. (2002) fanden bei Mäusen Hinweise auf einen zusätzlichen, membranständigen Östrogenrezeptor (ER-X). ER-X wird nur im Uterus und im Neokortex exprimiert und dies nur in den ersten postnatalen Wochen. Danach sinkt sein Vorkommen rapide ab. Ein direkter Nachweis von ER-X durch Klonierung des Gens und Sequenzierung des Proteins steht noch aus (TORAN-ALLERAND 2005). Das frühe postnatale Vorkommen von ER-X in Mäusen stützt die Annahme, dass Östradiol eine außerordentliche Rolle in der frühen postnatalen Gehirnentwicklung zukommt, die sich von den späteren Aufgaben Östradiols unterscheidet.

Testosteron ist ein eher schwach bioaktives Hormon (RASSOW 2008). Es wird größtenteils via Aromatase zu Östradiol konvertiert oder mittels 5 α -Reduktase zu Dihydrotestosteron metabolisiert. Dihydrotestosteron bindet an Androgen-Rezeptoren (AR), die in ihrem molekularen Mechanismus dem der klassischen Östrogen-Rezeptoren entsprechen (MENGER ET AL. 2010). Zur Lokalisation der Androgen Rezeptoren stellten CHOATE ET AL. (1998) an Rhesus Affen fest, dass sie pränatal nur in wenigen Gehirnregionen, z.B. dem Hypothalamus exprimiert werden, im Laufe der Entwicklung allerdings im Hippocampus, der Amygdala und der Hypophyse nachweisbar werden. Androgene könnten daher erst zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt als Östrogene die Gehirndifferenzierung beeinflussen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten sich dadurch, zumindest partiell, erklären lassen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die „Minipubertät“ eine bedeutsame Rolle in der vorsprachlichen Entwicklung, die die Grundlage für den Spracherwerb im engeren Sinne liefert, spielen könnte. Eine frühzeitige Spezialisierung der Hemisphären ist sowohl für die Sprachproduktion als auch die -perzeption berichtet (AMUNTS ET AL. 2003; DEHAENE-LAMBERTZ ET AL. 2010; HOLOWKA UND PETITTO 2002) und korreliert zeitlich mit dem Auftreten der „Minipubertät“. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Annahme der Regulation der Sprachentwicklung durch prä- und postnatale Hormonkonzentrationen (BEECH UND BEAUVOIS 2006; FRIEDERICI ET AL. 2008; KUNG, ET AL. 2016; LUST ET AL. 2010; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Während andere Autoren dabei vor allem pränatalen Testosteronkonzentrationen Bedeutung zusprechen (BEECH UND BEAUVOIS 2006; LUST ET AL. 2011; LUST ET AL. 2010), wurde hier erstmals gezeigt, dass die im Rahmen der „Minipubertät“ ablaufenden, hormonellen Entwicklungen via Hirnorganisationsprozessen entscheidenden Einfluss auf die Sprachentwicklung nehmen könnten. Dies ist bisher rein hypothetisch, scheint aber ein lohnenswerter Ansatz für weiterführende Studien, um einen robusten Frühindikator für Sprachentwicklungsstörungen zu finden und vorsprachliche Entwicklungsprozesse bei Säuglingen zu verstehen.

4.3 Der Einfluss der „Minipubertät“ auf phonatorische Regelleistungen

Wie in Kapitel 2.2.5 dargestellt, spiegeln die Variablen der Grundfrequenz und die Lautlänge sowohl Reifungsprozesse phonatorischer Regelkreise als auch anatomische Entwicklungsfortschritte wider. Der potenzielle Einfluss der „Minipubertät“ auf diese phonatorischen Kenngrößen wird nachfolgend diskutiert.

4.3.1 Der Einfluss der Sexualhormone auf die Grundfrequenz und ihre Variablen

Soweit der Autorin vorliegender Arbeit bekannt, existieren bislang keine Studien an Säuglingen zum Einfluss des postnatalen Sexualhormonpeaks auf die Grundfrequenz und ihre Variablen. Die vorliegende Arbeit und das in ihrem Zu-

sammenhang veröffentlichte Paper „Fundamental frequency of crying in two-month-old boys and girls: Do sex hormones during mini-puberty mediate differences“ (BORYSIK ET AL. 2016) widmeten sich erstmals dieser Fragestellung und sind als Pilotstudien zu begreifen.

Ein potenzieller Einfluss des Geschlechts per se auf Frequenzvariablen, unabhängig von frühen postnatalen Sexualhormonkonzentrationen, wurde bislang in vier Untersuchungen in Betracht gezogen (MURRY ET AL. 1977; MURRY UND MURRY 1980; ROCCA UND LENTI BOERO 2005; SHEPPARD UND LANE 1968). Alle postulierten übereinstimmend tendenziell höhere Grundfrequenzen für männliche Säuglinge als für weibliche. Dies widerspricht den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, die für alle Frequenzvariablen (F_{MAX} , F_{MIN} und F_{MEAN}) höhere Messwerte in der weiblichen Probandengruppe dokumentierte, aber insgesamt keinen statistisch signifikanten Geschlechterunterschied beobachtete. Dies begründet sich womöglich in der untersuchten Vokalisationsart. Während MURRY ET AL. (1977), MURRY UND MURRY (1980), ROCCA UND LENTI BOERO (2005) und SHEPPARD UND LANE (1968) Säuglingsschreie analysierten, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Untersuchung von Komfortlauten.

4.3.1.1 Analyse der maximalen Grundfrequenz und die Bedeutung von zerebralen Reorganisationsphasen

Die durchgeführten statistischen Regressionsanalysen zeigten keine linearen Korrelationen zwischen der maximalen Grundfrequenz und den postnatalen Hormonkonzentrationen. Das Lautrepertoire von vier Probanden (GP, GS, GU und HA) enthielt zahlreiche Quieker mit plötzlichen Frequenzsprüngen und führte zum Erreichen überdurchschnittlich hoher, maximaler Grundfrequenzen. Wie in Kapitel 2.2.5 beschrieben, ist dieses Phänomen auf zerebrale Reorganisationsprozesse zurückzuführen und kündigt das Bestehen einer neuen kognitiven Entwicklungsstufe an. VAN DE RIJT-PLOOIJ UND PLOOIJ (1992) beschrieben das Auftreten einer solchen scheinbaren Regressionsphase (siehe Kapitel 2.2.5) u.a. in der siebzehnten und 26. Lebenswoche. WOOLMORE UND RICHTER (2003) beobachteten zusätzlich in der zwanzigsten Lebenswoche, dem Un-

tersuchungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit, bei rund 40 Prozent der Säuglinge Anzeichen einer Regressionsphase. In der hier untersuchten Probandengruppe traten vokale Anzeichen einer Regressionsphase zu 25 Prozent auf. Eine Koppelung zwischen dem Auftreten der Regressionsphase und der postnatalen Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse konnte nicht beobachtet werden. Die „minipubertären“ Hormonkonzentrationen der Untersuchungsgruppe „Regressionsphase ja“ und der Untersuchungsgruppe „Regressionsphase nein“ unterschieden sich zu keinem der drei Messzeitpunkte signifikant. Ein Zusammenhang zwischen der „Minipubertät“ und dem Auftreten von zerebralen Reorganisationsphasen ist dennoch nicht auszuschließen. Die hier untersuchten Erhebungszeitpunkte sind möglicherweise zu grob für einen solchen Nachweis.

4.3.1.2 Analyse der minimalen Grundfrequenz

Die freie Östradiolkonzentration der zwanzigsten Lebenswoche korrelierte positiv mit der minimalen Grundfrequenz. Sie erwies sich auch im Rahmen der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse als stabiler Prädiktor. Eine Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund aktueller Studien war nicht möglich. Der nachfolgende Lösungsansatz ist spekulativ und dient allein der Anregung weiterführender Studien. Ein Vergleich mit Studienergebnissen an Erwachsenen stellte sich aufgrund der unterschiedlichen Anatomie und Morphologie des Vokaltrakts, insbesondere des Larynx (BOSELEY UND HARTNICK 2006; ECKEL ET AL. 2000; FRIEDRICH UND KAINZ 1988; HARTNICK ET AL. 2005; ISHII ET AL. 2000), schwierig dar. Der menschliche Larynx ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht voll entwickelt und unterliegt einer postnatalen Reifung (ECKEL ET AL. 2000). Bei Säuglingen nimmt der kartilaginäre, posteriore Teil der Glottis zwischen 60 und 70 Prozent der gesamten Glottislänge ein (ECKEL ET AL. 2000). Beim Erwachsenen lediglich 35 bis 43 Prozent (ECKEL ET AL. 2000; FRIEDRICH UND KAINZ 1988). Die Lamina propria der Stimmlippen besteht beim Neugeborenen aus einer einzigen zellreichen Schicht. Im Alter von zwei Lebensmonaten entwickelt sich eine bilaminäre Struktur, die sich bis zu einem Alter von ungefähr elf Monaten weiter zu einer trilaminären Struktur differenziert (HARTNICK ET AL. 2005). Die

„Minipubertät“ verläuft somit simultan zu einer wichtigen Entwicklungsphase des Larynx. Dabei sezernierte Östrogene, denen allgemein ein hypertropher und proliferativer Effekt auf Mukosa Gewebe zugeschrieben wird (ABITBOL ET AL. 1999), könnten einen wichtigen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Lamina propria der Stimmlippenmukosa nehmen. VENEY UND WADE (2005) postulieren zudem am Beispiel des Zebrafinken einen postnatalen Einfluss Östradiols auf das kartilaginäre Wachstum der Syrix. Ein Nachweis am Larynx des Menschen steht, soweit bekannt, noch aus.

Da das Vorkommen von Sexualhormon-Rezeptoren an den menschlichen Stimmlippen sehr kontrovers diskutiert wird (BRUNINGS ET AL. 2013; MUKUDAI ET AL. 2015; NACCI ET AL. 2011; NEWMAN ET AL. 2000; SCHNEIDER ET AL. 2007; VOELTER ET AL. 2008), stellt sich die Frage nach einem molekularen Wirkmechanismus jenseits der klassischen Hormon-Rezeptor-Interaktion. NACCI ET AL. (2011) legen eine Wirkung über Wachstumsfaktoren nahe. Demnach modulieren Östrogene beispielsweise die Freisetzung der Wachstumsfaktoren basic fibroblast growth factor (bFGF) und transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) (ASHCROFT ET AL. 1997; FUJIMOTO ET AL. 1997) und fördern so indirekt Mitose, Fibroblasten-Migration und Produktion extrazellulärer Matrix (NACCI ET AL. 2011). Die Mitose und Fibroblasten-Migration könnte sich in der oben beschriebenen Strukturveränderung der Lamina propria widerspiegeln. Die Produktion der extrazellulären Matrix, bestehend aus Kollagen, Elastin, Glycosaminoglykanen (z.B. Hyaluronsäure) und Proteoglykanen (GRAY ET AL. 1999), könnte sich in einem Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften der Stimmlippen niederschlagen. Ihre Balance trägt entscheidend zur Entstehung optimaler viskoelastischer Eigenschaften der Stimmlippen bei (CHAN ET AL. 2001; GRAY ET AL. 1999; WARD ET AL. 2002). Insbesondere der extrazelluläre Baustein Hyaluronsäure wirkt durch seine Steuerung des Wasseranteils am Erhalt der idealen Gewebesteifigkeit mit (CHAN ET AL. 2001; GRAY ET AL. 1999; WARD ET AL. 2002) und beeinflusst so die Grundfrequenz. Bei erwachsenen Männern liegt der Anteil an Hyaluronsäure ca. dreimal höher als bei Frauen (HAMMOND ET AL. 1997). Geschlechtsspezifisch

sche Untersuchungen an Säuglingen sind der Autorin vorliegender Arbeit nicht bekannt.

Neben der Östradiolkonzentration im Alter von zwanzig Wochen, stellte sich der Brustumfang im Alter von zwanzig Wochen im Rahmen der multiplen, hierarchischen Regressionsanalyse als Prädiktor der minimalen Grundfrequenz dar. Er diente in der vorliegenden Arbeit als indirektes Maß des Lungenvolumens. Die minimale Grundfrequenz wird einerseits durch die Länge der Stimmlippen, andererseits durch den subglottisch erzeugten Druck reguliert (FUCHS 2008). Da das Lungenvolumen den subglottischen Druck steuert (SHINYA ET AL. 2014), fügt sich die in der vorliegenden Arbeit dokumentierte positive Korrelation zwischen der minimalen Grundfrequenz und dem Brustumfang gut in den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand ein.

4.3.1.3 Analyse der mittleren Grundfrequenz

Die Analysen der mittleren Grundfrequenz zeigten keinen Zusammenhang zwischen der „Minipubertät“ und der Frequenzvariablen F_{MEAN} . Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl bei der Untersuchung von Komfortlauten im Rahmen der vorliegenden Arbeit als auch bei der Untersuchung von Schreilauten der ersten beiden Lebensmonate (BORYSIK ET AL. 2016).

4.3.1.4 Analyse des relativen Frequenzhubs

Die Regressionsanalysen zum relativen Frequenzhub in Komfortlauten zeigten einen tendenziellen, wenn auch statistisch nicht signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen der freien Östradiolkonzentration der zwanzigsten Lebenswoche und der Frequenzvariablen $QF_{MAXF_{MIN}}$. Dies stand in Übereinstimmung mit Untersuchungen zum Frequenzhub der ersten beiden Lebensmonate (BORYSIK ET AL. 2016). Während dieses Untersuchungszeitraums, dem Höhepunkt der „Minipubertät“, bestand ein statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen der freien Östradiolkonzentration und dem relativen Frequenzhub in Schreilauten. Dies impliziert, dass der maximale Wirkzeitpunkt Östradiols zum Messzeitpunkt zwanzig Wochen bereits überschritten ist und

der Einfluss Östradiols auf die Grundfrequenzvariable $QF_{MAX}F_{MIN}$ ausklingt. Zukünftige Studien sollten dies berücksichtigen und durch kontinuierliche, monatliche Untersuchungen das zeitliche Profil der Wirkung Östradiols charakterisieren.

Ein Einfluss Östradiols auf den Frequenzhub wird auch von AMIR ET AL. (2014) berichtet. In ihrer Studie zum Einfluss der in-vitro-Fertilisation auf die weibliche Stimme beobachteten sie einen Abfall des Frequenzhubs als die Östradiollevel im Zuge der Behandlung anstiegen. Dies begründen sie in der von ABITBOL ET AL. (1999) postulierten proliferativen und hypertrophen Wirkung Östradiols auf die Mukosa des Larynx. Diese Annahme erfordert die Existenz sexualhormonspezifischer Rezeptoren im Bereich des Larynx, die, wie in Kapitel 4.3.1.2 dargestellt, kontrovers diskutiert wird.

Anders als in der Pubertät und dem späteren Erwachsenenleben fand sich für keine der Grundfrequenzvariablen ein statistisch signifikanter Einfluss der Testosteronkonzentrationen (DABBS UND MALLINGER 1999; FUCHS ET AL. 1999).

4.3.2 Der Einfluss der Sexualhormone auf die Lautlänge

Wie in Kapitel 2.2.5 erläutert, dient die Untersuchung temporaler Eigenschaften frühkindlicher Lautäußerungen der Erfassung des vorsprachlichen Entwicklungsstands (DENNER 2008; GÜNZEL 2014; RISSE 2010; STECK-WALTER 2007). Durch den Anstieg der Komplexität der Lautäußerungen im kontinuierlichen Spracherwerb (WERMKE 2002; WERMKE ET AL. 2007; WERMKE UND MENDE 2011) steigt die Lautlänge in der Regel mit zunehmendem Alter der Säuglinge an. Ein Anstieg der artikulatorischen Leistung geht dabei mit einem Anstieg der Lautlänge einher. WILDER UND BAKEN (1978) demonstrierten eine kontinuierliche Zunahme des expiratorischen Intervalls innerhalb der ersten acht Lebensmonate, die im Wesentlichen auf die zwei Faktoren Anatomie und neurophysiologische Hirnreife zurückgeführt werden kann. KOIVISTO ET AL. (1970) und WASZ-HOCKERT ET AL. (1971) postulieren einen neurophysiologischen Hintergrund

aufgrund kürzerer Lautäußerungen von Säuglingen mit Hyperbilirubinämie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die deskriptive Statistik der hier untersuchten Probanden zeigte keinen Geschlechtsdimorphismus bezüglich der Lautlänge. Im Rahmen der linearen Regressionsanalysen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den freien Testosteronkonzentrationen der achten und zwanzigsten Lebenswoche und der phonatorischen Kenngröße Lautlänge. Dabei stellte sich der negative Zusammenhang zwischen der Lautlänge und der Testosteronkonzentration zum Zeitpunkt der zwanzigsten Lebenswoche deutlich ausgeprägter dar als zum Zeitpunkt der achten Lebenswoche. Dies spricht für einen maximalen Einfluss der Testosteronkonzentration auf die Lautlänge mit dem Ausklang der „Minipubertät“ und für eine Kombination aus organisatorischer und aktivierender Sexualhormonwirkung. Ein Einfluss der Lungenkapazität, gemessen in Form des Brustumfangs, auf die expiratorische Leistung der Säuglinge konnte, entgegen früherer Beobachtungen von CHISWICK UND MILNER (1976), nicht beobachtet werden.

Untersuchungen an Säuglingen zum Einfluss der „Minipubertät“ auf die Lautlänge, und damit indirekt auf die Atemkontrolle, stehen, nach den Recherchen der Autorin vorliegender Arbeit, bislang noch aus. Die vorliegende Arbeit nimmt damit eine Vorreiterrolle ein und dient der Anregung weiterführender Untersuchungen. Insbesondere für zukünftige Studien zum plötzlichen Kindstod (SIDS) könnte eine Messung postnataler Hormonkonzentrationen und zeitgleicher Lautanalysen von großem klinischem Interesse sein. Die Inzidenz des SIDS zeigt eine Geschlechtsdifferenz und tritt häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf (LEACH ET AL. 1999). Sein Auftrittshöhepunkt verläuft synchron zur „Minipubertät“ zwischen der vierten und sechzehnten Lebenswoche (LEACH ET AL. 1999). Postmortem analysierte Blutproben von SIDS-diagnostizierten Säuglingen zeigten signifikant höhere Testosteronkonzentrationen als die der Kontrollgruppe (EMERY ET AL. 2005). Untersuchungen zur Lautlänge von Säuglingen, die im weiteren Verlauf unerwartet und plötzlich verstarben, berichten kontroverse Ergebnisse (COLTON

DISKUSSION

UND STEINSCHNEIDER 1981; CORWIN ET AL. 1995; GOLUB UND CORWIN 1982; ROBB ET AL. 2013; STARK UND NATHANSON 1975). Während STARK UND NATHANSON (1975) im Zusammenhang mit SIDS längere Lautlängen postulierten, berichteten COLTON UND STEINSCHNEIDER (1981) und ROBB ET AL. (2013) kürzere Lautlängen bei von SIDS betroffenen Säuglingen. CORWIN ET AL. (1995) und GOLUB UND CORWIN (1982) beobachteten keinen Unterschied in der Lautlänge von gesunden und im weiteren Verlauf an SIDS verstorbenen Säuglingen. Diese Abweichungen der Studienergebnisse sind möglicherweise auf das schwierige Studiendesign und die damit verbundenen geringen Probandenzahlen zurückzuführen. Dennoch scheint die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der „Minipubertät“, der Lautlänge als indirektes Maß der Atemkontrolle und dem Auftreten von SIDS ein lohnenswerter Ansatz zur Frühdiagnostik von SIDS-gefährdeten Säuglingen.

4.4 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Die vorliegende Arbeit hat Pioniercharakter und untersuchte erstmals den Einfluss der frühen postnatalen Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse auf artikulatorische, melodische und temporale Eigenschaften von Komfortlauten. Sie liefert ein starkes Argument für die Bedeutung Östradiols im frühkindlichen Spracherwerb. Die hierin dargestellten Ergebnisse sind trotz methodischer Einschränkungen robust und stützen die These, dass nicht das Geschlecht per se, sondern Sexualhormone vorsprachliche Leistungen beeinflussen. Longitudinale Studien, jenseits der „Minipubertät“, mit größerem Probandenkollektiv sind notwendig, um zwischen einem vorübergehenden neuroendokrinen Epiphänomen oder einer langfristigen Hormonwirkung auf das Sprachsystem zu unterscheiden. Dabei sollten neuere Messmethoden zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen beispielsweise die Massenspektrometrie Anwendung finden. Der Verdacht tageszeitabhängiger Hormonschwankungen könnte durch die mehrfache Gewinnung non-invasiver Urinproben geklärt werden. Der Einsatz bildgebender Verfahren, z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie, würde eine sinnvolle Ergänzung zur bildlichen Darstellung der Lateralisierungsprozesse bieten. Die vorliegende Arbeit erhebt nicht den Anspruch kausale Zusammenhänge bewiesen zu haben. Hierfür bedarf es weiterführende Studien zur Untersuchung spezifischer Hormon-Rezeptor-Interaktionen.

5 Zusammenfassung

Die postnatale Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Säuglingen, auch als „Minipubertät“ bezeichnet, beschäftigt Forscher seit über 40 Jahren. Dennoch gibt es zahlreiche offene Fragen zu ihrer Bedeutung. Neben einem Einfluss auf die Entwicklung der Sexualorgane (BOAS ET AL. 2006; KUIRI-HÄNNINEN ET AL. 2013) wird, angeregt durch Tiermodelle, insbesondere in neuerer Zeit, eine organisatorische und funktionelle Wirkung im Gehirn diskutiert (ALEXANDER UND SAENZ 2011; FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SAENZ UND ALEXANDER 2013; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Diese manifestiere sich u.a. in der Perzeption und Produktion von Sprache (FRIEDERICI ET AL. 2008; KUNG, ET AL. 2016; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Die Beobachtung, dass Mädchen Jungen im frühen Spracherwerb überlegen zu sein scheinen und Jungen häufiger Sprachentwicklungsstörungen, wie beispielsweise Dyslexie, aufweisen als Mädchen (BORNSTEIN ET AL. 2000; FENSON ET AL. 1994; MILES ET AL. 1998; WALLENTIN 2009), stützt die Annahme eines potenziellen Einflusses von Sexualhormonen auf die Sprachentwicklung.

Die vorliegende Arbeit widmete sich dieser Thematik durch die zeitgleiche Untersuchung postnataler Sexualhormonkonzentrationen, artikulatorischer und melodischer Fähigkeiten sowie phonatorischer Regelleistungen von Säuglingen. Sie entstand im Rahmen eines Zusatzmoduls innerhalb der interdisziplinären Langzeitstudie „GLaD-Study“ (Deutsche Sprachentwicklungsstudie) unter der Leitung von Prof. Dr. Kathleen Wermke am Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen (ZVES) der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Würzburg. Während der Einfluss pränataler Sexualhormonexposition auf sprachliche Fähigkeiten in den letzten Jahren im Fokus zahlreicher Forschungsarbeiten stand (COHEN-BENDAHAN ET AL. 2004; LUST ET AL. 2011; LUST ET AL. 2010; LUTCHMAYA ET AL. 2001), fand die potenzielle Wirkung postnataler Sexualhormonkonzentrationen auf die Sprachentwicklung im Säuglingsalter nur wenig Beachtung. Sie wurde zum ersten Mal von Forschern im Rahmen der GLaD-Study postuliert (FRIEDERICI ET AL. 2008; MAAGSAM 2009; SCHAADT ET AL. 2015; WERMKE ET AL. 2014). Der Einfluss der „Minipubertät“ auf

vorsprachliche Charakteristika in Komfortlauten wurde dabei bislang nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit versteht sich demnach als explorative Leitstudie. Erstmals wurde der Einfluss der frühkindlichen Sexualhormonkonzentrationen auf artikulatorische Leistungen, Grundfrequenzvariablen und die Lautlänge von Komfortlauten im Alter von fünf Lebensmonaten analysiert.

Hierfür wurden insgesamt über 2700 spontan geäußerte Vokalisationen von sechzehn Probanden (davon sieben männlich; Alter: 145 ± 7 Tage) nach der am ZVES vorgeschriebenen Routine mit Hilfe spezifischer Analysemethoden (CSL, PRAAT, CDAP) im Signalanalyselabor objektiv untersucht. Nach einer audio-visuellen Voranalyse unter Eliminierung sämtlicher Wein- und Schreilaute wurde ein repräsentatives Lautspektrum von 911 bzw. 853 Komfortlauten ausgewählt. In melodischen und spektralen Analysen wurden das Auftreten artikulatorischer Phänomene, ihre Melodiekomplexität, ihre maximale, minimale und mittlere Grundfrequenz, ihr relativer Frequenzhub sowie ihre Lautlänge untersucht. Die zugehörigen Sexualhormonkonzentrationen im Alter von vier, acht und zwanzig Lebenswochen sowie die anthropometrischen Größen zum Zeitpunkt der Geburt und dem Alter von zwanzig Wochen stellte Prof. Dr. Volker Hesse, zum Studienzeitpunkt Chefarzt der Kinderklinik Lindenhof, Berlin, sowie Initiator und Leiter des Subprojektes „Hormonstudie“ innerhalb der GLaD-Study, zur Verfügung. In einem ersten Untersuchungsschritt erfolgten deskriptive Analysen der Sexualhormonkonzentrationen, der Melodiekomplexität, der artikulatorischen Leistung sowie der phonatorischen Kenngrößen nach Geschlecht. Anschließend wurden die Melodiekomplexität und der Anteil artikulatorischer Phänomene als Entwicklungsindikatoren des frühkindlichen Spracherwerbs in der hier untersuchten Probandengruppe getestet. Im Hauptteil des Ergebniskapitels erfolgte die Analyse des Zusammenhangs zwischen der „Minipubertät“ und dem vorsprachlichen Entwicklungsstand. Als Proxy für die freien, bioaktiven Sexualhormonkonzentrationen, wurde der Quotient aus Östradiol- bzw. Testosteronkonzentration und Sexualhormon-bindendem Globulin verwendet. Die Anwendung bivariater, linearer Regressionsanalysen diente der Identifikation hormoneller Einflussfaktoren auf die artikulatorische Leistung, die Grundfrequenzvari-

ablen sowie die Lautlänge von Komfortlauten. Multiple, hierarchische Regressionsanalysen für den Anteil artikulatorischer Phänomene, die minimale Grundfrequenz und die Lautlänge dienten der Überprüfung relevanter Ergebnisse.

Keine der untersuchten Größen zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede. Das Geschlecht per se stellte somit keine valide Kenngröße des vorsprachlichen Entwicklungsstands des hier untersuchten Probandenkollektivs dar. Vielmehr scheinen die frühen postnatalen Sexualhormonkonzentrationen in engem Zusammenhang mit vorsprachlichen Leistungen zu stehen. Die freie Östradiolkonzentration im Alter von vier Lebenswochen (E2/SHBG_4w) und die logarithmierte, freie Testosteronkonzentration im Alter von zwanzig Lebenswochen (log(T/SHBG_20w)) korrelierten mit dem Anteil artikulatorischer Phänomene in Komfortlauten der zwanzigsten Lebenswoche (E2/SHBG_4w: $r = 0,79$; $p < 0,001$; log(T/SHBG_20w): $r = -0,633$; $p = 0,011$). Damit bestätigte sich der von WERMKE ET AL. (2014) und MAAGSAM (2009) postulierte positive Einfluss der Östradiolkonzentration der vierten Lebenswoche auf die frühe Sprachentwicklung ebenso wie der von SCHAADT ET AL. (2015) berichtete negative Einfluss der Testosteronkonzentration der zwanzigsten Lebenswoche. Trotz vieler offener Fragen bezüglich des Wirkmechanismus der Sexualhormone, liefert die vorliegende Arbeit weitere deutliche Belege für die sprachfunktionelle Relevanz der „Minipubertät“ und einem zeitlich verschiedenen Zusammenspiel der beiden Effektorhormone Östradiol und Testosteron.

Von den phonatorischen Regelgrößen standen die minimale Grundfrequenz und die Lautlänge mit hormonellen und anthropometrischen Variablen in statistischem Zusammenhang. Die freie Östradiolkonzentration im Alter von zwanzig Wochen (E2/SHBG_20w) korrelierte ebenso wie der Brustumfang im Alter von zwanzig Wochen (Brustumfang_20w) positiv mit der minimalen Grundfrequenz (E2/SHBGF_20w: $r = 0,642$; $p = 0,007$; Brustumfang_20w: $r = 0,581$; $p = 0,023$). Zwischen der logarithmierten, freien Testosteronkonzentration im Lebensalter von acht (log(T/SHBG_8w)) und zwanzig Wochen (log(T/SHBG_20w)) bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der phonatorischen Kenngröße Lautlänge (log(T/SHBG_8w): $r = -0,543$; $p = 0,045$; log(T/SHBG_20w): $r = -0,626$;

ZUSAMMENFASSUNG

$p= 0,013$). Die Variable E2/SHBG_20w zeigte einen tendenziellen, statistisch nicht signifikanten Zusammenhang mit dem relativen Frequenzhub $QF_{MAX}F_{MIN}$ ($r= -0,467$; $p= 0,068$). Diese Befunde legen den Verdacht nahe, dass die „Minipubertät“ einerseits auf laryngealer Ebene hypertrophe und proliferative Wirkungen entfaltet, andererseits die respiratorische Regelkapazität auf neurophysiologischer Ebene beeinflusst.

Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise für eine bedeutsame Rolle der „Minipubertät“ im Rahmen der vorsprachlichen Entwicklung. Der Nachweis kausaler Zusammenhänge wird Aufgabe zukünftiger Forschung sein. Sowohl Östrogene als auch Androgene scheinen artikulatorische Fähigkeiten und vokale Regelleistungen von Säuglingen in hormonspezifischen Entwicklungsfenstern zu beeinflussen. Dem Geschlecht per se fällt weniger Bedeutung zu als dem individuellen Verlauf der Sexualhormonkonzentrationen. Dieser könnte zukünftig mit zur Identifikation potenzieller „Risikokinder“ dienen und eine frühzeitig einsetzende Sprachförderung dieser Kinder ermöglichen. Sollte sich dieser Ansatz bestätigen, wäre dies ein Durchbruch für die Frühdiagnostik von Sprachentwicklungsstörungen. Weiterführende Längsschnittstudien mit größerem Probandenkollektiv könnten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse prüfen und die langfristige Auswirkung der „Minipubertät“ auf den Spracherwerb belegen.

Teile dieser Dissertation wurden bereits publiziert. Die Autorin der vorliegenden Arbeit war dabei Erstautorin.

ANJA BORYSIK, VOLKER HESSE, PETER WERMKE, JOHANNES HAIN, MICHAEL ROBB UND KATHLEEN WERMKE (2016): Fundamental frequency of crying in two-month-old boys and girls - Do sex hormones during mini-puberty mediate differences? In: Journal of voice. [Epub ahead of print, article in press]

ANJA QUAST, VOLKER HESSE, JOHANNES HAIN, PETER WERMKE UND KATHLEEN WERMKE (2016): Baby babbling at five months linked to sex hormone levels in early infancy. In: Infant Behavior & Development 44, S. 1-10.

6 Literaturverzeichnis

- ABITBOL, J.; ABITBOL, P.; ABITBOL, B.** (1999): Sex hormones and the female voice. In: *J Voice* 13 (3), S. 424–446.
- ABOITIZ, F.; GARCIA, V. R.** (1997): The evolutionary origin of the language areas in the human brain. A neuroanatomical perspective. In: *Brain Res Brain Res Rev* 25 (3), S. 381–396.
- ADKINS-REGAN, E.; MANSUKHANI, V.; SEIWERT, C.; THOMPSON, R.** (1994): Sexual differentiation of brain and behavior in the zebra finch: critical periods for effects of early estrogen treatment. In: *J Neurobiol* 25 (7), S. 865–877.
- ALEXANDER, G. M.** (2014): Postnatal testosterone concentrations and male social development. In: *Front Endocrinol (Lausanne)* 5 (15), S. 1–6.
- ALEXANDER, G. M.; SAENZ, J.** (2011): Postnatal testosterone levels and temperament in early infancy. In: *Arch Sex Behav* 40 (6), S. 1287–1292.
- ALEXANDER, G. M.; SAENZ, J.** (2012): Early androgens, activity levels and toy choices of children in the second year of life. In: *Horm Behav* 62 (4), S. 500–504.
- ALEXANDER, G. M.; WILCOX, T.; FARMER, M. ELIZABETH** (2009): Hormone-behavior associations in early infancy. In: *Horm Behav* 56 (5), S. 498–502.
- AMIR, O.; LEBI-JACOB, N.; HARARI, O.** (2014): The effect of in vitro fertilization treatment on women's voice. In: *J Voice* 28 (4), S. 518–522.
- AMUNTS, K.; SCHLEICHER, A.; DITTERICH, A.; ZILLES, K.** (2003): Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. In: *J. Comp. Neurol.* 465 (1), S. 72–89.
- ANDERSSON, A. M.; TOPPARI, J.; HAAVISTO, A. M.; PETERSEN, J. H.; SIMELL, T.; SIMELL, O.; SKAKKEBAEK, N. E.** (1998): Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. In: *J Clin Endocrinol Metab* 83 (2), S. 675–681.
- ANDREW, R. J.; BRENNAN, A.** (1984): Sex differences in lateralization in the domestic chick. In: *Neuropsychologia* 22 (4), S. 503–509.
- ARAI, Y.; SEKINE, Y.; MURAKAMI, S.** (1996): Estrogen and apoptosis in the developing sexually dimorphic preoptic area in female rats. In: *Neurosci Res* 25 (4), S. 403–407.
- ARNOLD, A. P.** (2009): The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. In: *Horm Behav* 55 (5), S. 570–578.
- ASHCROFT, G. S.; DODSWORTH, J.; VAN BOXTEL, E.; TARNUZZER, R. W.; HORAN, M. A.; SCHULTZ, G. S.; FERGUSON, M. W.** (1997): Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. In: *Nat Med* 3 (11), S. 1209–1215.
- AUYEUNG, B.; LOMBARDO, M. V.; BARON-COHEN, S.** (2013): Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. In: *Pflugers Arch* 465 (5), S. 557–571.
- AZCOITIA, I.; YAGUE, J. G.; GARCIA-SEGURA, L. M.** (2011): Estradiol synthesis within the human brain. In: *Neuroscience* 191, S. 139–147.
- BAKKER, J.; MEES, C. DE; DOUHARD, Q.; BALTHAZART, J.; GABANT, P.; SZPIRER, J.; SZPIRER, C.** (2006): Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. In: *Nat Neurosci* 9 (2), S. 220–226.
- BAO, A.; JI, Y.; VAN SOMEREN, E.; HOFMAN, M. A.; LIU, R.; ZHOU, J.** (2004): Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression. In: *Horm Behav* 45 (2), S. 93–102.
- BAO, A.; LIU, R.; VAN SOMEREN, E.; HOFMAN, M. A.; CAO, Y.; ZHOU, J.** (2003): Diurnal rhythm of free estradiol during the menstrual cycle. In: *Eur J Endocrinol* 148 (2), S. 227–232.
- BARRACLOUGH, C. A.; GORSKI, R. A.** (1961): Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. In: *Endocrinology* 68, S. 68–79.

- BARTHOLOMEUSZ, H. H.; COURCHESNE, E.; KARNS, C. M.** (2002): Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. In: *Neuropediatrics* 33 (5), S. 239–241.
- BAXTER, L. C.; SAYKIN, A. J.; FLASHMAN, L. A.; JOHNSON, S. C.; GUERIN, S. J.; BABCOCK, D. R.; WISHART, H. A.** (2003): Sex differences in semantic language processing: a functional MRI study. In: *Brain Lang* 84 (2), S. 264–272.
- BAY, K.; ANDERSSON, A.; SKAKKEBAEK, N. E.** (2004): Estradiol levels in prepubertal boys and girls—analytical challenges. In: *Int J Androl* 27 (5), S. 266–273.
- BAYER, U.; KESSLER, N.; GÜNTÜRKÜN, O.; HAUSMANN, M.** (2008): Interhemispheric interaction during the menstrual cycle. In: *Neuropsychologia* 46 (9), S. 2415–2422.
- BECKER, M.; OEHLER, K.; PARTSCH, C.; ULMEN, U.; SCHMUTZLER, R.; CAMMANN, H.; HESSE, V.** (2015): Hormonal 'minipuberty' influences the somatic development of boys but not of girls up to the age of 6 years. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 83 (5), S. 694–701.
- BEECH, J. R.; BEAUVOIS, M. W.** (2006): Early experience of sex hormones as a predictor of reading, phonology, and auditory perception. In: *Brain Lang* 96 (1), S. 49–58.
- BEHL, C.** (2002): Oestrogen as a neuroprotective hormone. In: *Nat Rev Neurosci* 3 (6), S. 433–442.
- BELGOROSKY, A.; RIVAROLA, M. A.** (1986): Progressive decrease in serum sex hormone-binding globulin from infancy to late prepuberty in boys. In: *J Clin Endocrinol Metab* 63 (2), S. 510–512.
- BERGADA, I.; ROJAS, G.; ROPELATO, G.; AYUSO, S.; BERGADA, C.; CAMPO, S.** (1999): Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 51 (4), S. 455–460.
- BERGMAN, K.; GLOVER, V.; SARKAR, P.; ABBOTT, D. H.; O'CONNOR, T. G.** (2010): In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. In: *Horm Behav* 57 (3), S. 306–312.
- BERKER, E. A.; BERKER, A. H.; SMITH, A.** (1986): Translation of Broca's 1865 report. Localization of speech in the third left frontal convolution. In: *Arch Neurol* 43 (10), S. 1065–1072.
- BIDLINGMAIER, F.** (1980): Sex differences in the secretion of gonadotropins and sex hormones in newborns and infants. In: *Fortschr Med* 98 (7), S. 235–238.
- BIDLINGMAIER, F.; DORR, H. G.; EISENMENGER, W.; KUHNLE, U.; KNORR, D.** (1983): Testosterone and androstenedione concentrations in human testis and epididymis during the first two years of life. In: *J Clin Endocrinol Metab* 57 (2), S. 311–315.
- BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.** (1978): Oestrogens. Physiological and clinical aspects. Basel, New York: S. Karger (Pediatric and adolescent endocrinology, v. 4).
- BIDLINGMAIER, F.; STROM, T. M.; DORR, H. G.; EISENMENGER, W.; KNORR, D.** (1987): Estrone and estradiol concentrations in human ovaries, testes, and adrenals during the first two years of life. In: *J Clin Endocrinol Metab* 65 (5), S. 862–867.
- BIRR, M.** (2009): Melodiekomplexität – ein geeigneter Frühindikator potentieller Sprachentwicklungsstörungen bei Säuglingen mit orofazialen Spalten? Melodiestrukturanalysen in Lautäußerungen der ersten zwölf Lebenswochen. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- BISHOP, K. M.; WAHLSTEN, D.** (1997): Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? In: *Neurosci Biobehav Rev* 21 (5), S. 581–601.
- BLAUSTEIN, J. D.; MCCARTHY, M. M.** (2009): Phoenix, Goy, Gerall, and Young, Endocrinology, 1959: 50 years young and going strong. In: *Endocrinology* 150 (6), S. 2501.
- BOAS, M.; BOISEN, K. A.; VIRTANEN, H. E.; KALEVA, M.; SUOMI, A.; SCHMIDT, I. M. ET AL.** (2006): Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. In: *Eur J Endocrinol* 154 (1), S. 125–129.
- BOERSMA, P.; WEENINK, D.** (2011): Praat. Doing phonetics by computer (Version 5.2.46). <http://www.praat.org/> Download am 21.11.2011.

- BOLTEZAR, I. H.; BURGER, Z. R.; ZARGI, M.** (1997): Instability of voice in adolescence: pathologic condition or normal developmental variation? In: *J Pediatr* 130 (2), S. 185–190.
- BORNSTEIN, M. H.; HAYNES, O. M.; PAINTER, K. M.; GENEVRO, J. L.** (2000): Child language with mother and with stranger at home and in the laboratory: a methodological study. In: *J Child Lang* 27 (2), S. 407–420.
- BOROD, J. C.** (1992): Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: a focus on unilateral brain damage. In: *J Consult Clin Psychol* 60 (3), S. 339–348.
- BORYSIK, A.; HESSE, V.; WERMKE, P.; HAIN, J.; ROBB, M.; WERMKE, K.** (2016): Fundamental frequency of crying in two-month-old boys and girls: Do sex hormones during mini-puberty mediate differences? In: *J Voice*. [Epub ahead of print, article in press]
- BOSELEY, M. E.; HARTNICK, C. J.** (2006): Development of the human true vocal fold: depth of cell layers and quantifying cell types within the lamina propria. In: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115 (10), S. 784–788.
- BOWERS, J. M.; PEREZ-POUCHOULEN, M.; ROBY, C. R.; RYAN, T. E.; MCCARTHY, M. M.** (2014): Androgen modulation of *foxp1* and *foxp2* in the developing rat brain: impact on sex specific vocalization. In: *Endocrinology* 155 (12), S. 4881–4894.
- BRANCH, C.; MILNER, B.; RASMUSSEN, T.** (1964): Intracarotid sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Observations in 123 patients. In: *J Neurosurg* 21, S. 399–405.
- BRAUER, J.; ANWANDER, A.; PERANI, D.; FRIEDERICI, A. D.** (2013): Dorsal and ventral pathways in language development. In: *Brain Lang* 127 (2), S. 289–295.
- BRENNER, L. C.** (2015): Untersuchung phonatorischer und artikulatorischer Elemente in Komfortvokalisationen- Ein Vergleich zwischen gesunden Säuglingen mit und ohne lagerungsbedingtem Plagiozephalus im Alter von fünf bis sieben Monaten. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- BROCA, P.** (1861): Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). In: *Bulletins de la Société d'Anatomie* (6), S. 330–357.
- BROWN, E. C.; JEONG, J.; MUZIK, O.; ROTHERMEL, R.; MATSUZAKI, N.; JUHÁSZ, C. ET AL.** (2014): Evaluating the arcuate fasciculus with combined diffusion-weighted MRI tractography and electrocorticography. In: *Hum Brain Mapp* 35 (5), S. 2333–2347.
- BRUNINGS, J. W.; SCHEPENS, J. J.; PEUTZ-KOOTSTRA, C. J.; KROSS, K. W.** (2013): The expression of estrogen and progesterone receptors in the human larynx. In: *J Voice* 27 (3), S. 376–380.
- BRYDEN, M. P.; MCMANUS, I. C.; BULMAN-FLEMING, M. B.** (1994): Evaluating the empirical support for the Geschwind-Behan-Galaburda model of cerebral lateralization. In: *Brain Cogn* 26 (2), S. 103–167.
- BUDER, E.; WARLAUMONT, A.; OLLER, D. K.** (2013): An acoustic phonetic catalog of prespeech vocalisations from a developmental perspective. In: B. Peter und A. A. N. MacLeod (Hg.): *Comprehensive perspectives on speech sound development and disorders. Pathways from linguistic theory to clinical practice.* New York: Nova Publishers (Languages and linguistics), S. 103–134.
- BUREK, M. J.; NORDEEN, K. W.; NORDEEN, E. J.** (1997): Sexually dimorphic neuron addition to an avian song-control region is not accounted for by sex differences in cell death. In: *J. Neurobiol.* 33 (1), S. 61–71.
- BURGER, H. G.; YAMADA, Y.; BANGAH, M. L.; MCCLOUD, P. I.; WARNE, G. L.** (1991): Serum gonadotropin, sex steroid, and immunoreactive inhibin levels in the first two years of life. In: *J Clin Endocrinol Metab* 72 (3), S. 682–686.
- BURMAN, D. D.; BITAN, T.; BOOTH, J. R.** (2008): Sex differences in neural processing of language among children. In: *Neuropsychologia* 46 (5), S. 1349–1362.
- CACACE, A. T.; ROBB, M. P.; SAXMAN, J. H.; RISEMBERG, H.; KOLTAI, P.** (1995): Acoustic features of normal-hearing pre-term infant cry. In: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 33 (3), S. 213–224.

- CAHILL, L.; HAIER, R. J.; WHITE, N. S.; FALLON, J.; KILPATRICK, L.; LAWRENCE, C. ET AL.** (2001): Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. In: *Neurobiology of learning and memory* 75 (1), S. 1–9.
- CAMPISI, P.; TEWFIK, T. L.; PELLAND-BLAIS, E.; HUSEIN, M.; SADEGHI, N.** (2000): MultiDimensional Voice Program analysis in children with vocal cord nodules. In: *J Otolaryngol* 29 (5), S. 302–308.
- CARTER, G. D.; HOLLAND, S. M.; ALAGHBAND-ZADEH, J.; RAYMAN, G.; DORRINGTON-WARD, P.; WISE, P. H.** (1983): Investigation of hirsutism: testosterone is not enough. In: *Annals of clinical biochemistry* 20 (Pt 5), S. 262–263.
- CHAN, R. W.; GRAY, S. D.; TITZE, I. R.** (2001): The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 124 (6), S. 607–614.
- CHISWICK, M. L.; MILNER, R. D.** (1976): Crying vital capacity. Measurement of neonatal lung function. In: *Arch Dis Child* 51 (1), S. 22–27.
- CHOATE, J. V.; SLAYDEN, O. D.; RESKO, J. A.** (1998): Immunocytochemical localization of androgen receptors in brains of developing and adult male rhesus monkeys. In: *Endocrine* 8 (1), S. 51–60.
- CHUGANI, H. T.; PHELPS, M. E.** (1986): Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. In: *Science* 231 (4740), S. 840–843.
- CLEMENTS, A. M.; RIMRODT, S. L.; ABEL, J. R.; BLANKNER, J. G.; MOSTOFSKY, S. H.; PEKAR, J. J. ET AL.** (2006): Sex differences in cerebral laterality of language and visuospatial processing. In: *Brain Lang* 98 (2), S. 150–158.
- CODESAL, J.; REGADERA, J.; NISTAL, M.; REGADERA-SEJAS, J.; PANIAGUA, R.** (1990): Involution of human fetal Leydig cells. An immunohistochemical, ultrastructural and quantitative study. In: *J Anat* 172, S. 103–114.
- COHEN-BENDAHAN, C.; BUITELAAR, J.; VAN GOOZEN, S.; COHEN-KETTENIS, P.** (2004): Prenatal exposure to testosterone and functional cerebral lateralization: a study in same-sex and opposite-sex twin girls. In: *Psychoneuroendocrinology* 29 (7), S. 911–916.
- COHEN-BENDAHAN, C.; VAN DE BEEK, C.; BERENBAUM, S.** (2005): Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. In: *Neurosci Biobehav Rev* 29 (2), S. 353–384.
- COLLAER, M. L.; HINES, M.** (1995): Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? In: *Psychol Bull* 118 (1), S. 55–107.
- COLTON, R. H.; STEINSCHNEIDER, A.** (1981): The cry characteristics of an infant who died of the sudden infant death syndrome. In: *J Speech Hear Disord* 46 (4), S. 359–363.
- COOKE, R. W.; LUCAS, A.; YUDKIN, P. L.; PRYSE-DAVIES, J.** (1977): Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. In: *Early Hum Dev* 1 (2), S. 145–149.
- CORBIER, P.; EDWARDS, D. A.; ROFFI, J.** (1992): The neonatal testosterone surge: a comparative study. In: *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 100 (2), S. 127–131.
- CORWIN, M. J.; LESTER, B. M.; SEPKOSKI, C.; PEUCKER, M.; KAYNE, H.; GOLUB, H. L.** (1995): New-born acoustic cry characteristics of infants subsequently dying of sudden infant death syndrome. In: *Pediatrics* 96 (1 Pt 1), S. 73–77.
- CRUTTENDEN, A.** (1970): A phonetic study of babbling. In: *Br J Disord Commun* 5 (2), S. 110–117.
- DABBS, J. J.; MALLINGER, A.** (1999): High testosterone levels predict low voice pitch among men. In: *Pers Individ Differ* 27 (4), S. 801–804.
- DAHLEM, M.** (2009): Untersuchung akustischer Eigenschaften spontaner Lautäußerungen japanischer Neugeborener. Ein Beitrag zur Erarbeitung sprachuniverseller Frühindikatoren für Sprachentwicklungsstörungen bei Säuglingen mit orofazialen Spalten. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.

- DAMASIO, A. R.; LIMA, A.; DAMASIO, H.** (1975): Nervous function after right hemispherectomy. In: *Neurology* 25 (1), S. 89–93.
- DAPRETTO, M.; BOOKHEIMER, S. Y.** (1999): Form and content: dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. In: *Neuron* 24 (2), S. 427–432.
- DAVIS, E. C.; POPPER, P.; GORSKI, R. A.** (1996): The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. In: *Brain Res* 734 (1-2), S. 10–18.
- DE GRAAF-PETERS, V. B.; HADDERS-ALGRA, M.** (2006): Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? In: *Early Hum Dev* 82 (4), S. 257–266.
- DE LACOSTE, M. C.; ADESANYA, T.; WOODWARD, D. J.** (1990): Measures of gender differences in the human brain and their relationship to brain weight. In: *Biol Psychiatry* 28 (11), S. 931–942.
- DEHAENE-LAMBERTZ, G.; MONTAVONT, A.; JOBERT, A.; ALLIROL, L.; DUBOIS, J.; HERTZ-PANNIER, L.; DEHAENE, S.** (2010): Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. In: *Brain Lang* 114 (2), S. 53–65.
- DENENBERG, V. H.; ROSEN, G. D.; HOFMANN, M.; GALL, J.; STOCKLER, J.; YUTZEY, D. A.** (1981): Neonatal postural asymmetry and sex differences in the rat. In: *Brain Res* 254 (3), S. 417–419.
- DENNER, M. B.** (2008): Untersuchung spektraler und melodischer Eigenschaften vorsprachlicher Laute von Säuglingen mit einer familiären Disposition für eine spezifische Spracherwerbsstörung. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- DIVER, M. J.; IMTIAZ, K. E.; AHMAD, A. M.; VORA, J. P.; FRASER, W. D.** (2003): Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 (6), S. 710–717.
- DÖHLER, K. D.; HANCKE, J. L.; SRIVASTAVA, S. S.; HOFMANN, C.; SHRYNE, J. E.; GORSKI, R. A.** (1984): Participation of estrogens in female sexual differentiation of the brain; neuroanatomical, neuroendocrine and behavioral evidence. In: *Prog Brain Res* 61, S. 99–117.
- DOKOU, P.** (2007): Über die Bedeutung von Melodie und Rhythmus in der vorsprachlichen Entwicklung von Säuglingen unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Kindern mit orofazialen Spalten – ein Beitrag zur Entwicklung geeigneter Frühförderkonzepte. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- DORGAN, J. F.; FEARS, T. R.; MCMAHON, R. P.; ARONSON FRIEDMAN, L.; PATTERSON, B. H.; GREENHUT, S. F.** (2002): Measurement of steroid sex hormones in serum: a comparison of radioimmunoassay and mass spectrometry. In: *Steroids* 67 (3-4), S. 151–158.
- DÖRNER, G.** (1983): Hormone-dependent brain development. In: *Psychoneuroendocrinology* 8 (2), S. 205–212.
- DUFFAU, H.; HERBET, G.; MORITZ-GASSER, S.** (2013): Toward a pluri-component, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. In: *Front Syst Neurosci* 7, S. 44.
- DURDIAKOVA, J.; OSTATNIKOVA, D.; CELEC, P.** (2011): Testosterone and its metabolites--modulators of brain functions. In: *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 71 (4), S. 434–454.
- ECKEL, H. E.; SPRINZL, G. M.; SITTEL, C.; KOEBKE, J.; DAMM, M.; STENNERT, E.** (2000): Zur Anatomie von Glottis und Subglottis beim kindlichen Kehlkopf. [Anatomy of the glottis and subglottis in the pediatric larynx]. In: *HNO* 48 (7), S. 501–507.
- EHRET, G.** (1987): Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. In: *Nature* 325 (6101), S. 249–251.
- EILERS, R. E.; OLLER, D. K.** (1994): Infant vocalizations and the early diagnosis of severe hearing impairment. In: *J Pediatr* 124 (2), S. 199–203.
- EILERS, R. E.; OLLER, D. K.; LEVINE, S.; BASINGER, D.; LYNCH, M. P.; URBANO, R.** (1993): The role of prematurity and socioeconomic status in the onset of canonical babbling in infants. In: *Infant Behav Dev* 16 (3), S. 297–315.

- EMERY, M. J.; KROUS, H. F.; NADEAU-MANNING, J. M.; MARCK, B. T.; MATSUMOTO, A. M.** (2005): Serum testosterone and estradiol in sudden infant death. In: *J Pediatr* 147 (5), S. 586–591.
- ERIKSSON, A. L.; LORENTZON, M.; MELLSTROM, D.; VANDENPUT, L.; SWANSON, C.; ANDERSSON, N. ET AL.** (2006): SHBG gene promoter polymorphisms in men are associated with serum sex hormone-binding globulin, androgen and androgen metabolite levels, and hip bone mineral density. In: *J Clin Endocrinol Metab* 91 (12), S. 5029–5037.
- FAIX, J. D.** (2013): Principles and pitfalls of free hormone measurements. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27 (5), S. 631–645.
- FENSON, L.; DALE, P. S.; REZNICK, J. S.; BATES, E.; THAL, D. J.; PETHICK, S. J.** (1994): Variability in early communicative development. In: *Monogr Soc Res Child Dev* 59 (5), S. 1-173; discussion 174-85.
- FITCH, R. H.; BROWN, C. P.; O'CONNOR, K.; TALLAL, P.** (1993): Functional lateralization for auditory temporal processing in male and female rats. In: *Behav Neurosci* 107 (5), S. 844–850.
- FITCH, R. H.; DENENBERG, V. H.** (1998): A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. In: *Behav Brain Sci* 21 (3), S. 311-27; discussion 327-52.
- FOREST, M. G.; CATHIARD, A. M.; BERTRAND, J. A.** (1973): Evidence of testicular activity in early infancy. In: *J Clin Endocrinol Metab* 37 (1), S. 148–151.
- FOREST, M. G.; SIZONENKO, P. C.; CATHIARD, A. M.; BERTRAND, J.** (1974): Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. In: *J Clin Invest* 53 (3), S. 819–828.
- FRIEDERICI, A. D.; PANNEKAMP, A.; PARTSCH, C.; ULMEN, U.; OEHLER, K.; SCHMUTZLER, R.; HESSE, V.** (2008): Sex hormone testosterone affects language organization in the infant brain. In: *Neuroreport* 19 (3), S. 283–286.
- FRIEDRICH, G.; KAINZ, J.** (1988): Morphometrie des Kehlkopfes an Horizontalschnitten. In: *Laryngo-Rhino-Otol* 67 (06), S. 269–274.
- FUCHS, M.** (2008): Landmarks of physiological development of the voice in childhood and adolescence (Part 1). In: *Laryngo-Rhino-Otol* 87 (1), S. 10–16.
- FUCHS, M.; BEHRENDT, W.; KELLER, E.; KRATZSCH, J.** (1999): Prediction of the onset of voice mutation in singers of professional Boys' choirs: investigation of members of the Thomaner choir, Leipzig. In: *Folia Phoniatr Logop* 51 (6), S. 261–271.
- FUJIMOTO, J.; HORI, M.; ICHIGO, S.; TAMAYA, T.** (1997): Ovarian steroids regulate the expression of basic fibroblast growth factor and its mRNA in fibroblasts derived from uterine endometrium. In: *Ann Clin Biochem* 34 (Pt 1), S. 91–96.
- GALABURDA, A. M.** (1995): Anatomic Basis of Cerebral Dominance. In: Richard J. Davidson (Hg.): Brain asymmetry. Cambridge, Mass: MIT Press (A Bradford book), S. 51–73.
- GARCIA-SEGURA, L. M.; AZCOITIA, I.; DONCARLOS, L. L.** (2001): Neuroprotection by estradiol. In: *Prog Neurobiol* 63 (1), S. 29–60.
- GEORGE, F. W.; OJEDA, S. R.** (1982): Changes in aromatase activity in the rat brain during embryonic, neonatal, and infantile development. In: *Endocrinology* 111 (2), S. 522–529.
- GERALL, A. A.; DUNLAP, J. L.; HENDRICKS, S. E.** (1973): Effect of ovarian secretions on female behavioral potentiality in the rat. In: *J Comp Physiol Psychol* 82 (3), S. 449–465.
- GESCHWIND, N.; BEHAN, P.** (1982): Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 79 (16), S. 5097–5100.
- GESCHWIND, N.; GALABURDA, A. M.** (1985): Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. In: *Arch Neurol* 42 (5), S. 428–459.

LITERATURVERZEICHNIS

- GESCHWIND, N.; LEVITSKY, W.** (1968): Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. In: *Science* 161 (3837), S. 186–187.
- GILMORE, J. H.; LIN, W.; PRASTAWA, M. W.; LOONEY, C. B.; VETSA, Y. S. K.; KNICKMEYER, R. C. ET AL.** (2007): Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. In: *J Neurosci* 27 (6), S. 1255–1260.
- GOLUB, H. L.; CORWIN, M. J.** (1982): Infant cry: a clue to diagnosis. In: *Pediatrics* 69 (2), S. 197–201.
- GOODGLASS, H.** (1993): Understanding aphasia. San Diego, CA, US: Academic Press (Foundations of neuropsychology).
- GÖTZ, F.; DÖRNER, G.** (1976): Sex hormone-dependent brain maturation and sexual behaviour in rats. In: *Endokrinologie* 68 (3), S. 275–282.
- GRABOWSKI, T. J.; DAMASIO, H.; EICHHORN, G. R.; TRANEL, D.** (2003): Effects of gender on blood flow correlates of naming concrete entities. In: *Neuroimage* 20 (2), S. 940–954.
- GRAY, S. D.; TITZE, I. R.; CHAN, R.; HAMMOND, T. H.** (1999): Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. In: *Laryngoscope* 109 (6), S. 845–854.
- GRIFFITHS, R.; BRANDT, I.; STICKER, E.** (2001): GES Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. 2., überarb. und erw. Aufl. Göttingen: Beltz Test.
- GRISHAM, W.; ARNOLD, A. P.** (1995): A direct comparison of the masculinizing effects of testosterone, androstenedione, estrogen, and progesterone on the development of the zebra finch song system. In: *J Neurobiol* 26 (2), S. 163–170.
- GRUMBACH, M.; HUGHES, I.; CONTE, F.** (2002): Disorders of sex differentiation. In: P. Larsen, H. Kronenberg, S. Melmed und K. Polonsky (Hg.): *Williams textbook of endocrinology*. 10. Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders.
- GUADALUPE, T.; ZWIERS, M. P.; WITTFELD, K.; TEUMER, A.; VASQUEZ, A. A.; HOOGMAN, M. ET AL.** (2015): Asymmetry within and around the human planum temporale is sexually dimorphic and influenced by genes involved in steroid hormone receptor activity. In: *Cortex* (62), S. 41–55.
- GÜNZEL, H.** (2014): Vergleich akustischer Eigenschaften von Komfortvokalisationen von Säuglingen mit Lagerungsplagiocephalus und unauffälligen Säuglingen im Alter von 5-7 Monaten. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- GUR, R. C.; RICHARD, J.; CALKINS, M. E.; CHIAVACCI, R.; HANSEN, J. A.; BILKER, W. B. ET AL.** (2012): Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. In: *Neuropsychology* 26 (2), S. 251–265.
- GUR, R. C.; TURETSKY, B. I.; MATSUI, M.; YAN, M.; BILKER, W.; HUGHETT, P.; GUR, R. E.** (1999): Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. In: *J Neurosci* 19 (10), S. 4065–4072.
- GURNEY, M. E.** (1981): Hormonal control of cell form and number in the zebra finch song system. In: *J Neurosci* 1 (6), S. 658–673.
- GURNEY, M. E.; KONISHI, M.** (1980): Hormone-induced sexual differentiation of brain and behavior in zebra finches. In: *Science* 208 (4450), S. 1380–1383.
- HADZISELIMOVIC, F.; ZIVKOVIC, D.; BICA, D. T. G.; EMMONS, L. R.** (2005): The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. In: *J Urol* 174 (4 Pt 2), S. 1536-9; discussion 1538-9.
- HAMMES, A.; ANDREASSEN, T. K.; SPOELGEN, R.; RAILA, J.; HUBNER, N.; SCHULZ, H. ET AL.** (2005): Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. In: *Cell* 122 (5), S. 751–762.
- HAMMOND, T. H.; ZHOU, R.; HAMMOND, E. H.; PAWLAK, A.; GRAY, S. D.** (1997): The intermediate layer: a morphologic study of the elastin and hyaluronic acid constituents of normal human vocal folds. In: *J Voice* 11 (1), S. 59–66.

- HAMSON, D. K.; JORDAN, C. L.; BREEDLOVE, S. MARC** (2010): The testosterone two-step is really a minuet. In: *Neuron* 66 (2), S. 167–169.
- HARTNICK, C. J.; REHBAR, R.; PRASAD, V.** (2005): Development and maturation of the pediatric human vocal fold lamina propria. In: *Laryngoscope* 115 (1), S. 4–15.
- HASENBERG, A.** (2015): Untersuchung akustischer Eigenschaften von Komfortvokalisationen. Ein Vergleich zwischen gesunden Säuglingen mit und ohne lagerungsbedingtem Plagiozephalus im Alter von 4 - 7 Monaten. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- HAUSMANN, M.; BECKER, C.; GATHER, U.; GÜNTÜRKÜN, O.** (2002): Functional cerebral asymmetries during the menstrual cycle: a cross-sectional and longitudinal analysis. In: *Neuropsychologia* 40 (7), S. 808–816.
- HAUSMANN, M.; GÜNTÜRKÜN, O.** (2000): Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. In: *Neuropsychologia* 38 (10), S. 1362–1374.
- HAUSMANN, M.; SLABBEKOORN, D.; VAN GOOZEN, S. H.; COHEN-KETTENIS, P. T.; GÜNTÜRKÜN, O.** (2000): Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. In: *Behav Neurosci* 114 (6), S. 1245–1250.
- HEIM, S.; FRIEDMAN, J. T.; KEIL, A.; BENASICH, A. A.** (2011): Reduced Sensory Oscillatory Activity during Rapid Auditory Processing as a Correlate of Language-Learning Impairment. In: *J Neurolinguistics* 24 (5), S. 539–555.
- HICKOK, G.; POEPEL, D.** (2004): Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. In: *Cognition* 92 (1-2), S. 67–99.
- HINES, M.** (2011): Gender development and the human brain. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 34, S. 69–88.
- HINES, M.; GORSKI, R. A.** (1985): Hormonal influences on the development of neural asymmetries. In: D. F. Benson und E. Zaidel (Hg.): *The dual brain: Hemispheric specialization in humans*. New York, NY, US: Guilford Press (UCLA forum in medical sciences, No. 26), S. 75–96.
- HOLLIER, L. P.; MATTES, E.; MAYBERY, M. T.; KEELAN, J. A.; HICKEY, M.; WHITEHOUSE, A.** (2013): The association between perinatal testosterone concentration and early vocabulary development: a prospective cohort study. In: *Biol Psychol* 92 (2), S. 212–215.
- HOLOWKA, S.; PETITTO, L. ANN** (2002): Left hemisphere cerebral specialization for babies while babbling. In: *Science* 297 (5586), S. 1515.
- HUTCHISON, J. B.; WINGFIELD, J. C.; HUTCHISON, R. E.** (1984): Sex differences in plasma concentrations of steroids during the sensitive period for brain differentiation in the zebra finch. In: *J Endocrinol* 103 (3), S. 363–369.
- INGALHALIKAR, M.; SMITH, A.; PARKER, D.; SATTERTHWAITE, T. D.; ELLIOTT, M. A.; RUPAREL, K. ET AL.** (2014): Sex differences in the structural connectome of the human brain. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 111 (2), S. 823–828.
- ISHII, K.; YAMASHITA, K.; AKITA, M.; HIROSE, H.** (2000): Age-related development of the arrangement of connective tissue fibers in the lamina propria of the human vocal fold. In: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109 (11), S. 1055–1064.
- JOSSE, G.; TZOURIO-MAZOYER, N.** (2004): Hemispheric specialization for language. In: *Brain Res. Brain Res. Rev.* 44 (1), S. 1–12.
- JUNTTI, S. A.; TOLLKUH, J.; WU, M. V.; FRASER, E. J.; SODERBORG, T.; TAN, S. ET AL.** (2010): The androgen receptor governs the execution, but not programming, of male sexual and territorial behaviors. In: *Neuron* 66 (2), S. 260–272.
- KAPOOR, P.; LUTTRELL, B. M.; WILLIAMS, D.** (1993): The free androgen index is not valid for adult males. In: *J Steroid Biochem Mol Biol* 45 (4), S. 325–326.
- KHOSLA, S.** (2006): Editorial: Sex hormone binding globulin: inhibitor or facilitator (or both) of sex steroid action? In: *J Clin Endocrinol Metab* 91 (12), S. 4764–4766.

- KIESS, W.; MEIDERT, A.; DRESSENDORFER, R. A.; SCHRIEVER, K.; KESSLER, U.; KONIG, A. ET AL.** (1995): Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. In: *Pediatr Res* 37 (4 Pt 1), S. 502–506.
- KNICKMEYER, R. C.; GOUTTARD, S.; KANG, C.; EVANS, D.; WILBER, K.; SMITH, J. KEITH ET AL.** (2008): A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. In: *J Neurosci* 28 (47), S. 12176–12182.
- KNOLL, J. GABRIEL; WOLFE, C. A.; TOBET, S. A.** (2007): Estrogen modulates neuronal movements within the developing preoptic area-anterior hypothalamus. In: *Eur J Neurosci* 26 (5), S. 1091–1099.
- KOBER, H.; MOLLER, M.; NIMSKY, C.; VIETH, J.; FAHLBUSCH, R.; GANSLANDT, O.** (2001): New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. In: *Hum Brain Mapp* 14 (4), S. 236–250.
- KOELSCH, S.; MAESS, B.; GROSSMANN, T.; FRIEDERICI, A. D.** (2003): Electric brain responses reveal gender differences in music processing. In: *Neuroreport* 14 (5), S. 709–713.
- KOIVISTO, M.; WASZ-HOCKERT, O.; VUORENKOSKI, V.; PARTANEN, T.; LIND, J.** (1970): Cry studies in neonatal hyperbilirubinemia. In: *Acta Paediatr Scand Suppl* 206, S. Suppl 206:26+.
- KONISHI, M.; AKUTAGAWA, E.** (1985): Neuronal growth, atrophy and death in a sexually dimorphic song nucleus in the zebra finch brain. In: *Nature* 315 (6015), S. 145–147.
- KUIRI-HANNINEN, T.; KALLIO, S.; SEURI, R.; TYRVAINEN, E.; LIAKKA, A.; TAPANAINEN, J. ET AL.** (2011): Postnatal developmental changes in the pituitary-ovarian axis in preterm and term infant girls. In: *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11), S. 3432–3439.
- KUIRI-HANNINEN, T.; SANKILAMPI, U.; DUNKEL, L.** (2014): Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. In: *Horm Res Paediatr* 82 (2), S. 73–80.
- KUIRI-HÄNNINEN, T.; HAANPÄÄ, M.; TURPEINEN, U.; HÄMÄLÄINEN, E.; SEURI, R.; TYRVÄINEN, E. ET AL.** (2013): Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. In: *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12), S. 4709–4716.
- KUIRI-HÄNNINEN, T.; SEURI, R.; TYRVÄINEN, E.; TURPEINEN, U.; HÄMÄLÄINEN, E.; STENMAN, U. ET AL.** (2011): Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. In: *J Clin Endocrinol Metab* 96 (1), S. 98–105.
- KULYNYCH, J. J.; VLADAR, K.; JONES, D. W.; WEINBERGER, D. R.** (1994): Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. In: *Cereb Cortex* 4 (2), S. 107–118.
- KUNG, K. T. F.; BROWNE, W. V.; CONSTANTINESCU, M.; NOORDERHAVEN, R. M.; HINES, M.** (2016): Early postnatal testosterone predicts sex-related differences in early expressive vocabulary. In: *Psychoneuroendocrinology* 68, S. 111–116.
- LAUTER, J. L.** (2007): The EPIC model of functional asymmetries: implications for research on laterality in the auditory and other systems. In: *Front Biosci* 12, S. 3734–3756.
- LEACH, C. E.; BLAIR, P. S.; FLEMING, P. J.; SMITH, I. J.; PLATT, M. W.; BERRY, P. J.; GOLDING, J.** (1999): Epidemiology of SIDS and explained sudden infant deaths. CESDI SUDI Research Group. In: *Pediatrics* 104 (4), S. e43.
- LERANTH, C.; PETNEHAZY, O.; MACLUSKY, N. J.** (2003): Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. In: *J Neurosci* 23 (5), S. 1588–1592.
- LERANTH, C.; PRANGE-KIEL, J.; FRICK, K. M.; HORVATH, T. L.** (2004): Low CA1 spine synapse density is further reduced by castration in male non-human primates. In: *Cereb Cortex* 14 (5), S. 503–510.
- LEROY, F.; GLASEL, H.; DUBOIS, J.; HERTZ-PANNIER, L.; THIRION, B.; MANGIN, J.; DEHAENE-LAMBERTZ, G.** (2011): Early maturation of the linguistic dorsal pathway in human infants. In: *J Neurosci* 31 (4), S. 1500–1506.

- LESTER, B. M.** (1987): Developmental outcome prediction from acoustic cry analysis in term and preterm infants. In: *Pediatrics* 80 (4), S. 529–534.
- LEVY, J.** (1972): Lateral Specialization of the Human Brain: Behavioral Manifestations and Possible Evolutionary Basis. In: J. A. Kiger (Hg.): *The biology of behavior. Proceedings of the Thirty-Second Annual Biology Colloquium. Unter Mitarbeit von Biology Colloquium 32, 1971, Corvallis: Oregon State Univ. Press, S. 159–180.*
- LI, G.; WANG, L.; SHI, F.; LYALL, A. E.; LIN, W.; GILMORE, J. H.; SHEN, D.** (2014): Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. In: *J Neurosci* 34 (12), S. 4228–4238.
- LU, H.; NISHI, M.; MATSUDA, K.; KAWATA, M.** (2004): Estrogen reduces the neurite growth of serotonergic cells expressing estrogen receptors. In: *Neurosci Res* 50 (1), S. 23–28.
- LUDERS, E.; GASER, C.; NARR, K. L.; TOGA, A. W.** (2009): Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. In: *J Neurosci* 29 (45), S. 14265–14270.
- LUDERS, E.; TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M.** (2014): Why size matters: differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum. In: *Neuroimage* 84, S. 820–824.
- LUINE, V. N.** (2014): Estradiol and cognitive function: Past, present and future. In: *Horm Behav* 66 (4), S. 602–618.
- LUST, J. M.; GEUZE, R. H.; VAN DE BEEK, C.; COHEN-KETTENIS, P. T.; BOUMA, A.; GROOTHUIS, T.** (2011): Differential effects of prenatal testosterone on lateralization of handedness and language. In: *Neuropsychology* 25 (5), S. 581–589.
- LUST, J. M.; GEUZE, R. H.; VAN DE BEEK, C.; COHEN-KETTENIS, P. T.; GROOTHUIS, A G G; BOUMA, A.** (2010): Sex specific effect of prenatal testosterone on language lateralization in children. In: *Neuropsychologia* 48 (2), S. 536–540.
- LUTCHMAYA, S.; BARON-COHEN, S.; RAGGATT, P.** (2001): Foetal testosterone and vocabulary size in 18- and 24-month-old infants. In: *Infant Behav Dev* 24 (4), S. 418–424.
- MAAGSAM, A.** (2009): Untersuchung geschlechtsspezifischer Differenzen in der Melodieentwicklung des Säuglingsschreies zwischen der vierten und achten Lebenswoche unter Berücksichtigung eines möglichen Einflusses von Sexualhormonen auf die Melodiestructur. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- MACLUSKY, N. J.; HAJSZAN, T.; PRANGE-KIEL, J.; LERANTH, C.** (2006): Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. In: *Neuroscience* 138 (3), S. 957–965.
- MACLUSKY, N. J.; WALTERS, M. J.; CLARK, A. S.; TORAN-ALLERAND, C. D.** (1994): Aromatase in the cerebral cortex, hippocampus, and mid-brain: ontogeny and developmental implications. In: *Mol. Cell. Neurosci.* 5 (6), S. 691–698.
- MATSUMOTO, A.** (2005): Testosterone prevents synaptic loss in the perineal motoneuron pool in the spinal cord in male rats exposed to chronic stress. In: *Stress* 8 (2), S. 133–140.
- MAZER, N. A.** (2009): A novel spreadsheet method for calculating the free serum concentrations of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, estrone and cortisol: with illustrative examples from male and female populations. In: *Steroids* 74 (6), S. 512–519.
- MCCARTHY, M. M.** (2008): Estradiol and the developing brain. In: *Physiol. Rev.* 88 (1), S. 91–124.
- MCCARTHY, M. M.; ARNOLD, A. P.** (2011): Reframing sexual differentiation of the brain. In: *Nat Neurosci* 14 (6), S. 677–683.
- MC EWEN, B.** (2002): Estrogen actions throughout the brain. In: *Recent Prog Horm Res* 57, S. 357–384.
- MC EWEN, B. S.; LIEBERBURG, I.; CHAPTAL, C.; KREY, L. C.** (1977): Aromatization: important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. In: *Horm Behav* 9 (3), S. 249–263.

- McGLONE, J.** (1978): Sex differences in functional brain asymmetry. In: *Cortex* 14 (1), S. 122–128.
- McSHANE, L. M.; DORGAN, J. F.; GREENHUT, S.; DAMATO, J. J.** (1996): Reliability and validity of serum sex hormone measurements. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5 (11), S. 923–928.
- MENDEL, C. M.** (1989): The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. In: *Endocr Rev* 10 (3), S. 232–274.
- MENGER, Y.; BETTSCHIEDER, M.; MURGATROYD, C.; SPENGLER, D.** (2010): Sex differences in brain epigenetics. In: *Epigenomics* 2 (6), S. 807–821.
- MICHELSSON, K.** (1971): Cry analyses of symptomless low birth weight neonates and of asphyxiated newborn infants. In: *Acta Paediatr Scand Suppl* 216, S. 1–45.
- MICHELSSON, K.; MICHELSSON, O.** (1999): Phonation in the newborn, infant cry. In: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 49 Suppl 1, S. S297-301.
- MICHELSSON, K.; SIRVIO, P.** (1976): Cry analysis in congenital hypothyroidism. In: *Folia Phoniatr (Basel)* 28 (1), S. 40–47.
- MILES, T. R.; HASLUM, M. N.; WHEELER, T. J.** (1998): Gender ratio in dyslexia. In: *Ann. of Dyslexia* 48 (1), S. 27–55.
- MUKUDAI, S.; MATSUDA, K. ICHI; NISHIO, T.; SUGIYAMA, Y.; BANDO, H.; HIROTA, R. ET AL.** (2015): Differential responses to steroid hormones in fibroblasts from the vocal fold, trachea, and esophagus. In: *Endocrinology* 156 (3), S. 1000–1009.
- MURPHY, B. E.** (1969): Protein binding and the assay of nonantigenic hormones. In: *Recent Prog Horm Res* 25, S. 563–610.
- MURPHY, B. E.** (1970): Further studies of the specificity of the sex hormone-binding globulin of human plasma. In: *Steroids* 16 (6), S. 791–798.
- MURRY, T.; AMUDSON, P.; HOLLIEN, H.** (1977): Acoustical characteristics of infant cries: Fundamental frequency. In: *J Child Lang* (4), S. 321–328.
- MURRY, T.; MURRY, J.** (1980): *Infant Communication: Cry and Early Speech* College Hill Press, Houston. College Hill Press, Houston, Texas.
- MUSACCHIA, G.; CHOUDHURY, N. A.; ORTIZ-MANTILLA, S.; REALPE-BONILLA, T.; ROESLER, C. P.; BENASICH, A. A.** (2013): Oscillatory support for rapid frequency change processing in infants. In: *Neuropsychologia* 51 (13), S. 2812–2824.
- MUSACCHIA, G.; ORTIZ-MANTILLA, S.; REALPE-BONILLA, T.; ROESLER, C. P.; BENASICH, A. A.** (2015): Infant Auditory Processing and Event-related Brain Oscillations. In: *J Vis Exp* (101), S. e52420.
- NACCI, A.; FATTORI, B.; BASOLO, F.; FILICE, M. E.; JESO, K. DE; GIOVANNINI, L. ET AL.** (2011): Sex hormone receptors in vocal fold tissue: a theory about the influence of sex hormones in the larynx. In: *Folia Phoniatr Logop* 63 (2), S. 77–82.
- NAFTOLIN, F.; RYAN, K. J.; DAVIES, I. J.; REDDY, V. V.; FLORES, F.; PETRO, Z. ET AL.** (1975): The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. In: *Recent Prog Horm Res* 31, S. 295–319.
- NAGATA, C.; IWASA, S.; SHIRAKI, M.; SHIMIZU, H.** (2006): Estrogen and alpha-fetoprotein levels in maternal and umbilical cord blood samples in relation to birth weight. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (8), S. 1469–1472.
- NEUFANG, S.; SPECHT, K.; HAUSMANN, M.; GÜNTÜRKÜN, O.; HERPERTZ-DAHLMANN, B.; FINK, G. R.; KONRAD, K.** (2009): Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. In: *Cereb Cortex* 19 (2), S. 464–473.
- NEWMAN, S. R.; BUTLER, J.; HAMMOND, E. H.; GRAY, S. D.** (2000): Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold. In: *J Voice* 14 (1), S. 72–81.

- NGUYEN, T.; MCCracken, J.; DUCHARME, S.; BOTTERON, K. N.; MAHABIR, M.; JOHNSON, W.** ET AL. (2013): Testosterone-related cortical maturation across childhood and adolescence. In: *Cereb Cortex* 23 (6), S. 1424–1432.
- OLLER, D. K.** (2000): The emergence of the speech capacity. Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates.
- OLLER, D. K.; EILERS, R. E.; NEAL, A. R.; COBO-LEWIS, A. B.** (1998): Late onset canonical babbling: a possible early marker of abnormal development. In: *Am J Ment Retard* 103 (3), S. 249–263.
- OLLER, D. K.; EILERS, R. E.; NEAL, A. R.; SCHWARTZ, H. K.** (1999): Precursors to speech in infancy: the prediction of speech and language disorders. In: *J Commun Disord* 32 (4), S. 223–245.
- OLLER, D. K.; WIEMAN, L. A.; DOYLE, W. J.; ROSS, C.** (1975): Infant babbling and speech. In: *J Child Lang.* 3 (01).
- OLLER, J. W.; OLLER, S. D.; BADON, L. C.** (2006): Milestones. Normal speech and language development across the life span. San Diego: Plural Pub.
- PARDRIDGE, W. M.** (1986): Serum bioavailability of sex steroid hormones. In: *Clin Endocrinol Metab* 15 (2), S. 259–278.
- PERANI, D.; SACCUMAN, M. C.; SCIFO, P.; SPADA, D.; ANDREOLLI, G.; ROVELLI, R.** ET AL. (2010): Functional specializations for music processing in the human newborn brain. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (10), S. 4758–4763.
- PERETZ, I.** (1990): Processing of local and global musical information by unilateral brain-damaged patients. In: *Brain* 113 (Pt 4), S. 1185–1205.
- PFANNKUCHE, K. A.; BOUMA, A.; GROOTHUIS, T. G. G.** (2009): Does testosterone affect lateralization of brain and behaviour? A meta-analysis in humans and other animal species. In: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 364 (1519), S. 929–942.
- PHOENIX, C. H.; GOY, R. W.; GERALL, A. A.; YOUNG, W. C.** (1959): Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. In: *Endocrinology* 65, S. 369–382.
- POHL-APEL, G.** (1985): The correlation between the degree of brain masculinization and song quality in estradiol treated female zebra finches. In: *Brain Res* 336 (2), S. 381–383.
- PRICE, C. J.** (2000): The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. In: *J Anat* 197 Pt 3, S. 335–359.
- PRICE, D. A.; CLOSE, G. C.; FIELDING, B. A.** (1983): Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy. In: *Arch Dis Child* 58 (6), S. 454–456.
- PUGEAT, M.; GARREL, D.; ESTOUR, B.; LEJEUNE, H.; KURZER, M. S.; TOURNAIRE, J.; FOREST, M. G.** (1988): Sex steroid-binding protein in nonendocrine diseases. In: *Ann N Y Acad Sci* 538, S. 235–247.
- QUAST, A.; HESSE, V.; HAIN, J.; WERMKE, P.; WERMKE, K.** (2016): Baby babbling at five months linked to sex hormone levels in early infancy. In: *Infant Behav Dev* 44, S. 1-10.
- QUIGLEY, C. A.** (2002): Editorial: The postnatal gonadotropin and sex steroid surge—insights from the androgen insensitivity syndrome. In: *J Clin Endocrinol Metab* 87 (1), S. 24–28.
- RASMUSSEN, T.; MILNER, B.** (1975): Clinical and Surgical Studies of the Cerebral Speech Areas in Man. In: K. Zülch, G. Creutzfeld und G. Galbraith (Hg.): *Cerebral Localization*. New York: Springer, S. 238–257.
- RASSOW, J.** (2008): *Biochemie. 50 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- RAZ, N.; GUNNING-DIXON, F.; HEAD, D.; RODRIGUE, K. M.; WILLIAMSON, A.; ACKER, J. D.** (2004): Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. In: *Neurobiol Aging* 25 (3), S. 377–396.

- REISERT, I.; HAN, V.; LIETH, E.; TORAN-ALLERAND, D.; PILGRIM, C.; LAUDER, J.** (1987): Sex steroids promote neurite growth in mesencephalic tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in vitro. In: *Int J Dev Neurosci* 5 (2), S. 91–98.
- RISSE, K.** (2010): Schreieigenschaften SGA-Neugeborener in den ersten beiden Lebenswochen. Dissertationsschrift, Universität Würzburg.
- ROBB, M. P.; CROWELL, D. H.; DUNN-RANKIN, P.** (2013): Sudden infant death syndrome: cry characteristics. In: *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77 (8), S. 1263–1267.
- ROBINSON, R. G.** (1979): Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. In: *Science* 205 (4407), S. 707–710.
- ROCCA, F.; LENTI BOERO, D.** (2005): Sex differences in human infant cry: A comparative view. In: R. Sandor (Hg.): Abstracts of the XXIX International Ethological Conference, Késult a Codex Print Nyondábam, Budapest. [DLB], S. 131.
- ROGERS, J.; KOCHUNOV, P.; ZILLES, K.; SHELLEDY, W.; LANCASTER, J.; THOMPSON, P. ET AL.** (2010): On the genetic architecture of cortical folding and brain volume in primates. In: *Neuroimage* 53 (3), S. 1103–1108.
- RONDE, W. DE; VAN DER SCHOUW, YVONNE T; PIERIK, F. H.; POLS, HUIBERT A P; MULLER, M.; GROBBEE, D. E. ET AL.** (2005): Serum levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) are not associated with lower levels of non-SHBG-bound testosterone in male newborns and healthy adult men. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 62 (4), S. 498–503.
- ROSNER, W.** (2015): Free estradiol and sex hormone-binding globulin. In: *Steroids* 99 (Pt A), S. 113–116.
- SAENZ, J.; ALEXANDER, G. M.** (2013): Postnatal testosterone levels and disorder relevant behavior in the second year of life. In: *Biol Psychol* 94 (1), S. 152–159.
- SANTIAGO, L. B.; JORGE, S. M.; MOREIRA, A. C.** (1996): Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. In: *Clin Endocrinol (Oxf)* 44 (2), S. 157–161.
- SATO, T.; MATSUMOTO, T.; KAWANO, H.; WATANABE, T.; UEMATSU, Y.; SEKINE, K. ET AL.** (2004): Brain masculinization requires androgen receptor function. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (6), S. 1673–1678.
- SAUR, D.; KREHER, B. W.; SCHNELL, S.; KUMMERER, D.; KELLMEYER, P.; VRY, M.-S. ET AL.** (2008): Ventral and dorsal pathways for language. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (46), S. 18035–18040.
- SCHAADT, G.; HESSE, V.; FRIEDERICI, A. D.** (2015): Sex hormones in early infancy seem to predict aspects of later language development. In: *Brain Lang* 141C, S. 70–76.
- SCHNAKENBURG, K. VON; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.** (1980): 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, and testosterone in normal children and in prepubertal patients with congenital adrenal hyperplasia. In: *Eur J Pediatr* 133 (3), S. 259–267.
- SCHNEIDER, B.; COHEN, E.; STANI, J.; KOLBUS, A.; RUDAS, M.; HORVAT, R.; VAN TROTSENBURG, M.** (2007): Towards the expression of sex hormone receptors in the human vocal fold. In: *J Voice* 21 (4), S. 502–507.
- SHAYWITZ, B. A.; SHAYWITZ, S. E.; PUGH, K. R.; CONSTABLE, R. T.; SKUDLARSKI, P.; FULBRIGHT, R. K. ET AL.** (1995): Sex differences in the functional organization of the brain for language. In: *Nature* 373 (6515), S. 607–609.
- SHEPPARD, W. C.; LANE, H. L.** (1968): Development of the prosodic features of infant vocalizing. In: *J Speech Hear Res* 11 (1), S. 94–108.
- SHINKAWA, O.; FURUHASHI, N.; FUKAYA, T.; SUZUKI, M.; KONO, H.; TACHIBANA, Y.** (1983): Changes of serum gonadotropin levels and sex differences in premature and mature infant during neonatal life. In: *J Clin Endocrinol Metab* 56 (6), S. 1327–1331.

- SHINYA, Y.; KAWAI, M.; NIWA, F.; MYOWA-YAMAKOSHI, M.** (2014): Preterm birth is associated with an increased fundamental frequency of spontaneous crying in human infants at term-equivalent age. In: *Biol Lett* 10 (8).
- SIKICH, L.; TODD, R. D.** (1988): Are the neurodevelopmental effects of gonadal hormones related to sex differences in psychiatric illnesses? In: *Psychiatr Dev* 6 (4), S. 277–309.
- SIMPSON, H. B.; VICARIO, D. S.** (1991): Early estrogen treatment alone causes female zebra finches to produce learned, male-like vocalizations. In: *J Neurobiol* 22 (7), S. 755–776.
- SMAIL, P. J.; REYES, F. I.; WINTER, J. S. D.; FAIMAN, C.** (1981): The Fetal Hormonal Environment and its Effect on the Morphogenesis of the Genital System. In: S. J. Kogan und E. S. E. Hafez (Hg.): *Pediatric Andrology*. Dordrecht: Springer Netherlands, S. 9–19.
- SÖDERGARD, R.; BACKSTROM, T.; SHANBHAG, V.; CARSTENSEN, H.** (1982): Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. In: *J Steroid Biochem* 16 (6), S. 801–810.
- SOMMER, I. E.; ALEMAN, A.; SOMERS, M.; BOKS, M. P.; KAHN, R. S.** (2008): Sex differences in handedness, asymmetry of the planum temporale and functional language lateralization. In: *Brain Res* 1206, S. 76–88.
- SPEEDIE, L. J.; WERTMAN, E.; TA'IR, J.; HEILMAN, K. M.** (1993): Disruption of automatic speech following a right basal ganglia lesion. In: *Neurology* 43 (9), S. 1768–1774.
- SPERRY, R.** (1984): Consciousness, personal identity and the divided brain. In: *Neuropsychologia* 22 (6), S. 661–673.
- STARK, R. E.; NATHANSON, S.** (1975): Unusual features of cry in an infant dying suddenly and unexpectedly. In: J. F. Bosma, Jane. Showacre und National Institute of Child Health and Human Development (Hg.): *Symposium on Development of Upper Respiratory Anatomy and Function: implications for sudden infant death syndrome*: U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; for sale by the Supt. of Docs., U. S. Govt. Print. Off.
- STECK-WALTER, S.** (2007): Quantitative Strukturanalyse vorsprachlicher Vokalisationen von Säuglingen mit orofazialen Spalten im zweiten Lebenshalbjahr bei kieferorthopädischer Frühbehandlung. Dissertationsschrift. Universität Würzburg.
- STEWART, J.; CYGAN, D.** (1980): Ovarian hormones act early in development to feminize adult open-field behavior in the rat. In: *Horm Behav* 14 (1), S. 20–32.
- SWAAB, D. F.** (2007): Sexual differentiation of the brain and behavior. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (3), S. 431–444.
- TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M.** (2003): Mapping brain asymmetry. In: *Nat Rev Neurosci* 4 (1), S. 37–48.
- TOMLINSON, C.; MACINTYRE, H.; DORRIAN, C. A.; AHMED, S. F.; WALLACE, A. M.** (2004): Testosterone measurements in early infancy. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89 (6), S. F558-9.
- TORAN-ALLERAND, C. D.** (1976): Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro: implications for sexual differentiation. In: *Brain Res* 106 (2), S. 407–412.
- TORAN-ALLERAND, C. D.** (1980): Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro. II. Morphological correlates and hormonal specificity. In: *Brain Res* 189 (2), S. 413–427.
- TORAN-ALLERAND, C. D.** (1991): Organotypic culture of the developing cerebral cortex and hypothalamus: relevance to sexual differentiation. In: *Psychoneuroendocrinology* 16 (1-3), S. 7–24.
- TORAN-ALLERAND, C. DOMINIQUE** (2005): Estrogen and the brain: beyond ER-alpha, ER-beta, and 17beta-estradiol. In: *Ann N Y Acad Sci* 1052, S. 136–144.

- TORAN-ALLERAND, C. DOMINIQUE; GUAN, X.; MACLUSKY, N. J.; HORVATH, T. L.; DIANO, S.; SINGH, M. ET AL.** (2002): ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. In: *J Neurosci* 22 (19), S. 8391–8401.
- TRAINOR, L. J.; WU, L.; TSANG, C. D.** (2004): Long-term memory for music: infants remember tempo and timbre. In: *Dev Sci* 7 (3), S. 289–296.
- TREPEL, MARTIN** (2012): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- TROISI, R.; POTISCHMAN, N.; ROBERTS, J. M.; HARGER, G.; MARKOVIC, N.; COLE, B. ET AL.** (2003): Correlation of serum hormone concentrations in maternal and umbilical cord samples. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (5), S. 452–456.
- UNIVERSITÄTSKLINIKUM DÜSSELDORF** (2011): Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik. Online verfügbar unter <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/zentralinstitut-fuer-klinische-chemie-und-laboratoriumsdiagnostik/zentrallabor/umrechnungsfaktoren/>, zuletzt aktualisiert am 06.10.2011, zuletzt geprüft am 11.03.2016.
- VAN DE RIJT-PLOOIJ, H.; PLOOIJ, F.** (1992): Infantile regressions: Disorganization and the onset of transition periods. In: *J Reprod Infant Psychol* 10 (3), S. 129–149.
- VAN DEN BELD, A. W.; DE JONG, F. H.; GROBBEE, D. E.; POLS, H. A.; LAMBERTS, S. W.** (2000): Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. In: *J Clin Endocrinol Metab* 85 (9), S. 3276–3282.
- VAN GOOZEN, S.; COHEN-KETTENIS, P. T.; GOOREN, L. J.; FRIJDA, N. H.; VAN DE POLL, N E** (1994): Activating effects of androgens on cognitive performance: causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. In: *Neuropsychologia* 32 (10), S. 1153–1157.
- VENEY, S. L.; WADE, J.** (2005): Post-hatching syrinx development in the zebra finch: an analysis of androgen receptor, aromatase, estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta mRNAs. In: *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191 (2), S. 97–104.
- VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.** (1968): Studies on the binding of testosterone to human plasma. In: *Steroids* 11 (5), S. 609–635.
- VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J. M.** (1999): A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. In: *J Clin Endocrinol Metab* 84 (10), S. 3666–3672.
- VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; VAN DER STRAETEN, M.; ORIE, N.** (1969): Capacity of the Testosterone-Binding Globulin in Human Plasma and Influence of Specific Binding of Testosterone on Its Metabolic Clearance Rate. In: *J Clin Endocrinol Metab* (29), S. 1470–1480.
- VOELTER, C.; KLEINSASSER, N.; JOA, P.; NOWACK, I.; MARTINEZ, R.; HAGEN, R.; VOELKER, H. U.** (2008): Detection of hormone receptors in the human vocal fold. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265 (10), S. 1239–1244.
- VOIGT, M.; SCHNEIDER, K. T.; JAHRIG, K.** (1996): Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56 (10), S. 550–558.
- WADA, J. A.** (1977): Pre-language and fundamental asymmetry of the infant brain. In: *Ann N Y Acad Sci* 299, S. 370–379.
- WADE, J.** (2001): Zebra finch sexual differentiation: the aromatization hypothesis revisited. In: *Microsc Res Tech* 54 (6), S. 354–363.
- WADE, J.; ARNOLD, A. P.** (2004): Sexual differentiation of the zebra finch song system. In: *Ann N Y Acad Sci* 1016, S. 540–559.

- WAGNER, C. K.; MORRELL, J. I.** (1996): Distribution and steroid hormone regulation of aromatase mRNA expression in the forebrain of adult male and female rats: a cellular-level analysis using in situ hybridization. In: *J Comp Neurol* 370 (1), S. 71–84.
- WALLEN, K.** (2005): Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. In: *Front Neuroendocrinol* 26 (1), S. 7–26.
- WALLEN, K.** (2009): The Organizational Hypothesis: Reflections on the 50th anniversary of the publication of Phoenix, Goy, Gerall, and Young (1959). In: *50th Anniversary of the Publication of Phoenix, Goy, Gerall & Young 1959: Organizational Effects of Hormones* 55 (5), S. 561–565.
- WALLENTIN, M.** (2009): Putative sex differences in verbal abilities and language cortex: a critical review. In: *Brain Lang* 108 (3), S. 175–183.
- WANG, C.; CATLIN, D. H.; DEMERS, L. M.; STARCEVIC, B.; SWERDLOFF, R. S.** (2004): Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In: *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2), S. 534–543.
- WARD, P. DANIEL; THIBEAULT, S. L.; GRAY, S. D.** (2002): Hyaluronic acid: its role in voice. In: *J Voice* 16 (3), S. 303–309.
- WASZ-HOCKERT, O.; KOIVISTO, M.; VUORENKOSKI, V.; PARTANEN, T. J.; LIND, J.** (1971): Spectrographic analysis of pain cry in hyperbilirubinemia. In: *Biol Neonate* 17 (3), S. 260–271.
- WEERTH, C. DE; ZIJL, R. H.; BUITELAAR, J. K.** (2003): Development of cortisol circadian rhythm in infancy. In: *Early Hum Dev* 73 (1-2), S. 39–52.
- WEILLER, C.; BORMANN, T.; SAUR, D.; MUSSO, M.; RIJNTJES, M.** (2011): How the ventral pathway got lost: and what its recovery might mean. In: *Brain Lang* 118 (1-2), S. 29–39.
- WERMKE, K.** (2002): Untersuchung der Melodieentwicklung im Säuglingsschrei von monozygoten in den ersten 5 Lebensmonaten. Habilitationsschrift. Humboldt-Universität Berlin.
- WERMKE, K.; BIRR, M.; VOELTER, C.; SHEHATA-DIELER, W.; JURKUTAT, A.; WERMKE, P.; STELLZIG-EISENHAUER, A.** (2011): Cry melody in 2-month-old infants with and without clefts. In: *Cleft Palate Craniofac J* 48 (3), S. 321–330.
- WERMKE, K.; HAIN, J.; OEHLER, K.; WERMKE, P.; HESSE, V.** (2014): Sex hormone influence on human infants' sound characteristics: melody in spontaneous crying. In: *Biol Lett* 10 (5), S. 1–5.
- WERMKE, K.; LEISING, D.; STELLZIG-EISENHAUER, A.** (2007): Relation of melody complexity in infants' cries to language outcome in the second year of life: a longitudinal study. In: *Clin Linguist Phon* 21 (11-12), S. 961–973.
- WERMKE, K.; MENDE, W.** (1992): Sprache beginnt mit dem ersten Schrei. In: *Spectrum der Wissenschaft*, S. 115–118.
- WERMKE, K.; MENDE, W.** (2011): From emotion to notion: the importance of melody. In: J. Decety und J. T. Cacioppo (Hg.): *The Oxford handbook of social neuroscience*. New York: Oxford University Press (Oxford library of psychology), S. 624–648.
- WERMKE, K.; PACTNER, S.; LAMM, B.; VOIT, V.; HAIN, J.; KÄRTNER, J.; KELLER, H.** (2013): Acoustic properties of comfort sounds of 3-month-old Cameroonian (Nso) and German infants. In: *Speech, Language and Hearing* 16 (3), S. 149–162.
- WERNICKE, C.** (1874): *Der aphasische Symptomenkomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Cohn & Weigert.
- WHITEHOUSE, A.; MATTES, E.; MAYBERY, M.; SAWYER, M.; JACOBY, P.; KEELAN, J.; HICKEY, M.** (2012): Sex-specific associations between umbilical cord blood testosterone levels and language delay in early childhood. In: *J Child Psychol Psychiatry* 53 (7), S. 726–734.
- WILDER, C. N.; BAKEN, R. J.** (1978): Some developmental aspects of infants cry. In: *J Genet Psychol* 132 (2d Half), S. 225–230.
- WILLMES, K.; POECK, K.** (1993): To what extent can aphasic syndromes be localized? In: *Brain* 116 (Pt 6), S. 1527–1540.

- WINKLER, J.; STOLZENBERG, H.** (1999): Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey. In: *Das Gesundheitswesen* Jg. 61, 1999, Sonderh. 2, S. 178–183.
- WINTER, J. S.; FAIMAN, C.; HOBSON, W. C.; PRASAD, A. V.; REYES, F. I.** (1975): Pituitary-gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. In: *J Clin Endocrinol Metab* 40 (4), S. 545–551.
- WINTER, J. S.; HUGHES, I. A.; REYES, F. I.; FAIMAN, C.** (1976): Pituitary-gonadal relations in infancy. 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. In: *J Clin Endocrinol Metab* 42 (4), S. 679–686.
- WISNIEWSKI, A. B.** (1998): Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role for sex steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization. In: *Psychoneuroendocrinology* 23 (5), S. 519–547.
- WITELSON, S. F.; NOWAKOWSKI, R. S.** (1991): Left out axons make men right: a hypothesis for the origin of handedness and functional asymmetry. In: *Neuropsychologia* 29 (4), S. 327–333.
- WITELSON, S. F.; PALLIE, W.** (1973): Left hemisphere specialization for language in the newborn. Neuroanatomical evidence of asymmetry. In: *Brain* 96 (3), S. 641–646.
- WITTE, A. VERONICA; SAVLI, M.; HOLIK, A.; KASPER, S.; LANZENBERGER, R.** (2010): Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. In: *Neuroimage* 49 (2), S. 1205–1212.
- WOOLLEY, C. S.; MCEWEN, B. S.** (1992): Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. In: *J Neurosci* 12 (7), S. 2549–2554.
- WOOLMORE, A.; RICHTER, J.** (2003): Detecting infant regression periods: Weak signals in a noisy environment. In: Mikael Heimann (Hg.): *Regression periods in human infancy*. Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, S. 23–39.
- WU, Y.; ZHANG, Z.; GANG, B.; LOVE, E. J.** (2009): Predictive equations for lung function based on a large occupational population in North China. In: *Journal of occupational health* 51 (6), S. 471–477.
- XU, C.; LIU, Q.; LIU, H.; HEROUX, P.; ZHANG, Q.; JIANG, Z.-Y.; GU, A.** (2015): Low Serum Testosterone Levels Are Associated with Elevated Urinary Mandelic Acid, and Strontium Levels in Adult Men According to the US 2011-2012 National Health and Nutrition Examination Survey. In: *PloS one* 10 (5), S. 1–11.
- YOSHIDA, M.; YURI, K.; KIZAKI, Z.; SAWADA, T.; KAWATA, M.** (2000): The distributions of apoptotic cells in the medial preoptic areas of male and female neonatal rats. In: *Neurosci Res* 36 (1), S. 1–7.
- ZAIDEL, E.; ABOITIZ, F.; CLARKE, J.; KAISER, D.; MATTESON, R.** (1995): Sex Differences in Interhemispheric Relations for Language. In: F. L. Kitterle (Hg.): *Hemispheric communication. Mechanisms and models*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, S. 85–175.
- ZANGWILL, O. L.** (1967): Speech and the minor hemisphere. In: *Acta Neurol Psychiatr Belg* 67 (11), S. 1013–1020.
- ZELCER, S.; HENRI, C.; TEWFIK, T. L.; MAZER, B.** (2002): Multidimensional voice program analysis (MDVP) and the diagnosis of pediatric vocal cord dysfunction. In: *Ann Allergy Asthma Immunol* 88 (6), S. 601–608.
- ZIVKOVIC, D.; HADZISELIMOVIC, F.** (2009): Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. In: *Urol Int* 82 (1), S. 89–91.

7 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. Kathleen Wermke, Leiterin des Zentrums für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen der Poliklinik für Kieferorthopädie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, für das Überlassen dieses spannenden Promotionsthemas und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Ihre hervorragende fachliche Betreuung und unermüdliche Hilfsbereitschaft trotz beträchtlichem Zeitaufwand haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für die Motivation, die konstruktive Kritik und insbesondere die Chance zur Publikation.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Faßnacht-Capeller, Schwerpunktleiter Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik Würzburg, für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Herrn Prof. Dr. Volker Hesse, ehemaligem Chefarzt der Kinderklinik Lindenhof Berlin, möchte ich mich für die freundliche Überlassung der hormonellen und anthropometrischen Daten sowie für fachliche Ratschläge im Rahmen der Publikation bedanken.

Herrn Peter Wermke danke ich herzlich für die Bereitstellung seiner Analysesoftware „CDAP“, die Verwaltung der enormen Datenumfänge am ZVES und sein offenes Ohr bei Computerproblemen jeglicher Art. Sein neu erstelltes Programm zur präzisen Berechnung der mittleren Grundfrequenz hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Johannes Hain für statistische Ratschläge, beim Doktorandenteam des ZVES für die gute Zusammenarbeit und bei den Eltern der Probanden für ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme.

Abschließend möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann Harald, für die Unterstützung und Motivation beim Erstellen dieser Promotionsarbeit danken.